

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

IZABELA LINHA SECCO

SALVAMENTO DE CATETERES VENOSOS CENTRAIS EM RECÉM-NASCIDOS  
COM INFECÇÃO CONFIRMADA

CURITIBA

2019

IZABELA LINHA SECCO

SALVAMENTO DE CATETERES VENOSOS CENTRAIS EM RECÉM-NASCIDOS  
COM INFECÇÃO CONFIRMADA

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente. Área específica: Enfermagem Neonatal.

Orientadora: Profª Drª Regina Paula Guimarães Vieira  
Cavalcante da Silva

Co-orientadora: Profª Drª Mitzy Tannia Reichembach  
Danski

CURITIBA

2019

S444 Secco, Izabela Linha

Salvamento de cateteres venosos centrais em recém-nascidos com infecção confirmada [recurso eletrônico] / Izabela Linha Secco. – Curitiba, 2019.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Saúde do Criança e do Adolescente. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Regina Paula Guimarães Vieira Cavalcanti da Silva

Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Milzy Tannia Reichembach Danski

1. Recém-nascido. 2. Cateterismo venoso central. 3. Infecções relacionadas a cateter. 4. Terapia de salvação. 5. Antibacterianos. I. Silva, Regina Paula Guimarães Vieira Cavalcanti. II. Danski, Milzy Tannia Reichembach. III. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título

NLMC: WG 141.5C2

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR  
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO COSTA  
JORDÃO CRB 9/991



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

*Programa de Pós-Graduação Mestrado e Doutorado  
em Saúde da Criança e do Adolescente*



## ***Termo de Aprovação***

Os Membros da Banca Examinadora designada pelo colegiado do **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO - MESTRADO E DOUTORADO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**, do Setor de Ciências Saúde da Universidade Federal do Paraná, foram convocados para realizar arguição da Mestranda:

***Izabela Linha Secco***

em relação a sua **Dissertação de Mestrado** intitulada:

**“SALVAMENTO DE CATETERES VENOSOS  
CENTRAIS EM RECÉM-NASCIDOS COM  
INFECÇÃO CONFIRMADA”**

Realizado a avaliação do trabalho são de parecer favorável à ***Aprovação*** da acadêmica  
***Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente***,

Concentração: ***Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatal***,

Área Específica: ***Enfermagem***.

Curitiba, 25 de novembro de 2019.

***Professora Doutora Regina Paula Guimarães Vieira Cavalcante da Silva***  
Professor Associada do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná-UFPR – ***Orientadora***.

***Professora Doutora Mitzy Tannia Reichembach Danski***  
Professora Associada do Departamento de Enfermagem da Universidade Federal do Paraná-UFPR – ***Co-Orientadora***.

***Professora Doutora Eliane Cristina Sanches Maziero***  
Professora da Escola de Saúde Pública do Paraná; ***Primeira Examinadora***.

***Professora Doutora Cristina de Oliveira Rodrigues***  
Professor Titular do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná-UFPR; ***Segunda Examinadora***.

## DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação as pessoas mais presentes em minha vida:

Minha mãe, que lutou incansavelmente todos os dias pela minha educação.

Meu grande amor, Jean, pelo apoio incondicional em todos os momentos,  
principalmente nos de incerteza, muito comuns para quem tenta trilhar novos  
caminhos.

Aos meus amados pacientes, sujeitos do trabalho que amo exercer, sem vocês nada  
disso seria possível.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, pela oportunidade de ser enfermeira e pelo grande dom a mim confiado.

Aos meus familiares, pelo carinho, preocupação, apoio e porque fazem parte de mim e da minha história.

A Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Regina Paula Guimarães Vieira Cavalcante da Silva, minha orientadora, que me mostrou os primeiros passos da pesquisa, pela partilha do seu saber, confiança e compreensão.

A Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Mitzy Tannia Reichembach Danski, pela acolhida, atenção e contribuição em momentos decisivos dessa pesquisa.

A Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Mônica Nunes Lima, pelas ricas contribuições na análise de dados, além dos muitos ensinamentos estatísticos.

Ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Paraná, pela oportunidade de aprendizado.

À neonatologista e colega de trabalho: Patrícia, por ter me incentivado e auxiliado desde o início.

A minha equipe de enfermagem, obrigada por permitirem os ajustes dessa dissertação durante os plantões, enquanto cuidavam com esmero dos pacientes.

Agradeço a todos que embora não mencionados, estão guardados em meu coração, pois de alguma forma passaram pela minha vida e contribuíram para a construção de quem sou hoje.

“O conhecimento nos faz responsáveis.”

Che Guevara

## RESUMO

Embora o uso de Cateteres Venosos Centrais seja hoje imprescindível para garantir a sobrevivência de recém-nascidos, tendo papel fundamental na oferta parenteral de fluídos, medicamentos e nutrição, também são causadores de complicações graves, como as infecções de corrente sanguínea, agravo que aumenta os índices de morbimortalidade. Este estudo teve como objetivo avaliar se o uso da antibioticoterapia no tratamento de Infecções de Corrente Sanguínea Relacionadas a Cateteres Venosos Centrais elevou a prevalência de salvamento dos dispositivos infectados; além de verificar se o não salvamento esteve associado às características do recém-nascido e do cateter venoso central. Trata-se de um estudo transversal com coleta retrospectiva de dados de 136 recém-nascidos internados em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal de um Hospital Universitário de Curitiba, Paraná, no período compreendido entre 2011 a 2017. Foram avaliados 143 eventos de infecção que foram submetidos à terapia de salvamento. Os dados coletados incluíram características gestacionais e de parto, características dos recém-nascidos, afecções mais frequentes e dados relacionados ao cateter. Em apenas 39 casos o salvamento do dispositivo infectado foi possível, correspondendo a uma prevalência de 27,3%. Na comparação entre os grupos com e sem salvamento, observou-se que, entre os eventos cujo salvamento não foi possível, houve maior frequência de hemocultura central positiva (60,9% vs 28,2%;  $p < 0,01$ ) e menor frequência de cateter duplo lúmen (7,6% vs 21,0%), embora com nível de significância limítrofe ( $p = 0,09$ ). O tempo de permanência do dispositivo foi, evidentemente, menor no grupo sem salvamento ( $p < 0,001$ ) e a probabilidade de salvamento diminuiu expressivamente com infecções ocorrendo a partir de 15 dias de uso do cateter. Hemocultura negativa elevou a chance de salvamento em 4 vezes (OR = 3,95, IC 95% = 1,69-9,25;  $p < 0,001$ ) e uso de cateter monolúmen em 3 vezes (OR = 3,20, IC 95% = 0,88-11,57;  $p = 0,07$ ), também com nível de significância limítrofe. O uso da antibioticoterapia no tratamento das infecções resultou em baixa prevalência de salvamento dos cateteres infectados. A probabilidade de salvamento mostrou-se associada às variáveis do dispositivo venoso, sendo menor quando o tempo de permanência do cateter foi superior a 15 dias e quando se observou a positividade da hemocultura central. Entende-se que o conhecimento e a identificação de fatores relacionados diretamente com a ocorrência de Infecções de Corrente Sanguínea Relacionadas a Cateteres Venosos Centrais auxiliam na prática clínica e direcionam para a melhor escolha do plano terapêutico. Ademais, proporcionam aos pacientes maior segurança e contribuem para a redução de custos decorrente do prolongamento da estadia hospitalar.

Palavras-chave: Recém-nascido. Cateterismo Venoso Central. Infecções Relacionadas a Cateter. Terapia de Salvamento. Antibacterianos



## ABSTRACT

Although the use of Central Venous Catheters is essential nowadays in order to ensure newborn survival, holding a vital role in parenteral supply of fluids, drugs and nutrition, it also causes severe complications, such bloodstream infections, a condition that increases morbidity-mortality rates. This study aimed to evaluate the use of antibiotic therapy in the treatment of Catheter-related Bloodstream Infection, as well to verify whether the rescue was associated with newborn characteristics and venous device. A cross-sectional study, with retrospective data collection of 136 newborns admitted to the Neonatal Intensive Care Unit of a Federal University Hospital of Curitiba, a city in the South of Brazil, was conducted from 2011 to 2017. A total of 143 events of Catheter-related Bloodstream Infection that underwent catheter-salvage therapy were evaluated. Data collected included gestational and delivery characteristics, newborn features, most common disorders and catheter-related data. Only in 39 cases the salvage of the infected device was possible, corresponding to a prevalence of 27.3%. Comparing the groups that failed or achieved successful catheter-salvage, it was noted that, among the events whose rescue was not possible, there was a higher frequency of positive central blood culture (60.9% vs 28.2%;  $p < 0.01$ ) and lower frequency of double lumen catheter (7.6% vs 21.0%;  $p = 0.09$ ), although with borderline significance level. The central venous catheter time was evidently shorter in the failed group ( $p < 0.001$ ) and the probability of catheter-salvage decreased significantly with infections occurring after 15 days of catheter use. Negative blood culture had a fourfold greater chance of salvage (OR = 3.95, 95% CI = 1.69-9.25;  $p < 0.001$ ) and single-lumen catheter use presented a three greater chance to not salvage (OR = 3.20, CI 95% = 0.88-11.57;  $p = 0.07$ ), also with borderline significance level. The use of antibiotic therapy in the treatment of Catheter-related Bloodstream Infection resulted in a low prevalence of infected central venous catheter salvage. The probability of catheter-salvage was associated with venous device variables, being lower when the catheter permanence time was greater than 15 days and when the positive central blood culture was observed. It is believed that knowledge and identification of factors directly related to the occurrence of Catheter-related Bloodstream Infection help in clinical practice and also guide to the best choice of therapeutic planning. In addition, provide greater safety to patients and contribute to cost reduction due to prolonged hospital stay.

**Keywords:** Newborn. Central Venous Catheterization. Catheter-Related Infections. Salvage Therapy. Anti-Bacterial Agents.

## **LISTAS DE GRÁFICOS**

GRÁFICO 1 – DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DA IDADE GESTACIONAL - UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL – CHC/UFPR- 2019.....	48
GRÁFICO 2 – DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DE LOCAL DE INSERÇÃO DO CATETER NOS RECÉM-NASCIDOS .....	50
GRÁFICO 3 – PROBABILIDADE DE PERMANÊNCIA DO ACESSO VENOSO DE ACORDO COM O MOMENTO DE INFECÇÃO DO CATETER .....	54

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS PERINATAIS DOS RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS – UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL – CHC/UFPR-2011-2017 .....	48
TABELA 2 – PRINCIPAIS AFECÇÕES DOS RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS – UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL – CHC/UFPR-2011-2017 (n = 143).....	49
TABELA 3 – CARACTERÍSTICAS DOS CATETERES IMPLANTADOS NOS RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS – UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL – CHC/UFPR-2011-2017 (n = 136).....	49
TABELA 4 – PRINCIPAIS SINAIS DE INFECÇÃO NOS RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS – UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL – CHC/UFPR-2011-2017 .....	51
TABELA 5 – EXAMES LABORATORIAIS NOS RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS – UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL – CHC/UFPR-2011-2017 .....	51
TABELA 6 – CAUSAS DE REMOÇÃO DOS CATETERES VENOSOS CENTRAIS NOS RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS – UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL – CHC/UFPR-2011-2017.....	52
TABELA 7 – ESQUEMA TERAPÊUTICO DE SALVAMENTO DE CATETER VENOSO CENTRAL NOS RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS – UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL – CHC/UFPR-2011-2017 .....	52
TABELA 8 – CARACTERÍSTICAS DOS GRUPOS COM E SEM SALVAMENTO DE CATETER - UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL – CHC/UFPR-2011-2017 .....	53
TABELA 9 – VARIÁVEIS PREDITIVAS PARA O SALVAMENTO DO CATETER NOS RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS – UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL – CHC/UFPR-2011-2017 .....	55

## LISTA DE SIGLAS

ANVISA	-	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CCIH	-	Centro de Controle de Infecção Hospitalar
CHC-UFPR	-	Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
CVC	-	Cateter Venoso Central
DHEG	-	Doença Hipertensiva Específica da Gestação
ENPC	-	Estafilococo Não Produtor de Coagulase
HMC	-	Hemocultura
HMCC	-	Hemocultura Central
HMCP	-	Hemocultura Periférica
ICS	-	Infecção de Corrente Sanguínea
ICSRC	-	Infecção de Corrente Sanguínea Relacionada a Cateter Central
IG	-	Idade Gestacional
IRAS	-	Infecção Relacionada à Assistência à Saúde
NPT	-	Nutrição Parenteral Total
OMS	-	Organização Mundial de Saúde
OPAS	-	Organização Panamericana de Saúde
PCR	-	Proteína C-reativa
PICC	-	<i>Peripherally Inserted Central Catheter</i>
PN	-	Peso ao nascer
RN	-	Recém-Nascido
RNPT	-	Recém-Nascido Prematuro
RNT	-	Recém-Nascido Termo
SAME	-	Serviço de Arquivo Médico e Estatística
SIM	-	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SUS	-	Sistema Único de Saúde
TDP	-	Tempo Diferencial de Positividade
UTI	-	Unidade de Terapia Intensiva
UTIN	-	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
1.1 OBJETIVOS .....	14
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>15</b>
2.1 INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE .....	15
2.2 INFECÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA RELACIONADA A CATETER VENOSO CENTRAL .....	17
2.3 ETIOLOGIA DAS INFECÇÕES DE CORRENTE SANGUÍNEA RELACIONADAS A CATETER VENOSO CENTRAL .....	18
2.3.1 Fatores de risco do paciente .....	19
2.3.2 Fatores de risco relacionados ao cateter venoso central .....	22
2.3.3 Fatores de risco relacionados aos profissionais de saúde .....	23
2.4 PATOGÊNESE DA INFECÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA RELACIONADA A CATETER.....	25
2.4.1 Contribuição do biofilme na gênese da infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter .....	26
2.5 PRINCIPAIS AGENTES ETIOLÓGICOS .....	27
2.6 A IMPORTÂNCIA DOS ESTAFILOCOCOS NÃO PRODUTORES DE COAGULASE NA ETIOLOGIA DA INFECÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA RELACIONADA A CATETER.....	28
2.6.1 Significado clínico.....	28
2.7 DIAGNÓSTICO .....	30
2.7.1 Apresentação clínica .....	31
2.7.2 Diagnóstico laboratorial da ICSRC .....	32
2.8 TRATAMENTO DAS ICSRC .....	35
2.8.1 Salvamento do cateter venoso central por meio da antibioticoterapia .....	36
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>40</b>
3.1 TIPO DE ESTUDO .....	40
3.2 HIPÓTESE DO ESTUDO .....	40

3.3 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO .....	40
3.4 POPULAÇÃO FONTE .....	41
3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	41
3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	42
3.7 POPULAÇÃO DE ESTUDO .....	42
3.8 AMOSTRA E TÉCNICAS DE AMOSTRAGEM .....	42
3.9 VARIÁVEIS DE ESTUDO.....	42
3.10 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO .....	44
3.11 TABULAÇÃO E GERENCIAMENTO DE DADOS .....	45
3.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	45
3.13 ÉTICA EM PESQUISA .....	46
3.14 FOMENTO PARA A PESQUISA, PROFISSIONAIS E SERVIÇOS ENVOLVIDOS .....	46
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>47</b>
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>56</b>
5.1 CARACTERÍSTICAS DOS RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS .....	56
5.2 CARACTERÍSTICAS DOS CATETERES VENOSOS CENTRAIS INSERIDOS .....	59
5.3 PREVALÊNCIA DE SALVAMENTO COM A ADMINISTRAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS.....	64
<b>6 CONCLUSÃO .....</b>	<b>69</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>70</b>
<b>APÊNDICE 1 – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS .....</b>	<b>79</b>
<b>ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....</b>	<b>80</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Os procedimentos de cuidado com o neonato em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) requerem o uso de tecnologia avançada. Dentre os procedimentos invasivos usados nesses pacientes, o cateter venoso central (CVC) é um dos mais comuns (ROSADO *et al.*, 2018). O acesso à rede vascular por meio desses dispositivos é crucial para a sobrevivência dos recém-nascidos (RN), proporcionando terapia intravenosa segura para administração de medicamentos, fluídos e nutrição parenteral total (NPT) (McMULLAN; GORDON, 2016; DELEERS *et al.*, 2016; SANDERSON *et al.*, 2017).

Embora os CVC sejam essenciais para a Neonatologia moderna, a grande maioria das infecções nosocomiais em pediatria estão relacionadas a estes dispositivos intravasculares (BASARANOGU *et al.*, 2018). A infecção de corrente sanguínea (ICS) relacionada a CVC (ICSRC) é uma das complicações mais prevalentes nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), geradora de custos e sofrimento para o RN e sua família, além de aumento significativo da morbidade e mortalidade (DHANERIA *et al.*, 2018; KARAGIANNIDOU *et al.*, 2019).

Evidências científicas brasileiras acerca da ICS em Pediatria demonstram que 48% dos pacientes internados em UTI portam um CVC, somando 15 milhões de cateteres ao ano. Estes contribuem para uma incidência de 5,3 ICSRC para cada 1000 CVC/dia e são responsáveis por 14 mil óbitos, anualmente. Além disso, provocam custos adicionais aos sistemas de saúde, variando entre U\$ 60 a 460 milhões por ano (SILVA A *et al.*, 2017).

Apesar dos riscos envolvidos, muitas vezes torna-se necessária a manutenção desses dispositivos, principalmente na população neonatal, uma vez que a sua permanência pode ser a única via de acesso disponível para a administração de nutrição, fluídos e medicamentos essenciais à sobrevivência, principalmente dos prematuros (CHESSHYRE *et al.*, 2015).

Muito se tem discutido sobre o salvamento dos CVC na assistência neonatal, visando reduzir a remoção do dispositivo imediatamente, de modo que possam receber tratamento farmacológico adequado e continuem sendo utilizados, estendendo o tempo de permanência até a remoção eletiva. Quando o dispositivo é o foco provável da infecção, recomenda-se sua retirada para a maioria dos patógenos, assim que possível. Alternativamente, indica-se a antibioticoterapia como terapia de

salvamento, conduta essa que permite a manutenção do dispositivo venoso e evita que o RN seja exposto a mais um procedimento invasivo, dor e estresse. Com base em inúmeros estudos, muitas diretrizes preconizam manter e tratar cateteres infectados por estafilococos não produtores de coagulase (ENPC) (CORKUM *et al.*, 2017; CHAFTARI *et al.*, 2018). Deve-se também avaliar o risco contínuo de infecção, comparando-os aos riscos inerentes à substituição da linha central (LITZ *et al.*, 2018; FERREIRA *et al.*, 2018). Contrapondo ao salvamento, alguns autores advertem que a remoção de cateteres infectados tem um papel fundamental na resolução da ICS (CAROFF *et al.*, 2014; HSU *et al.*, 2015).

No cenário descrito, torna-se imprescindível discutir práticas seguras e baseadas em evidências relacionadas ao tratamento de infecção por CVC, principalmente envolvendo a preservação e salvamento, sem prejuízos à saúde dos neonatos. Até o momento, por se tratar de uma população de risco, a intervenção mais corriqueira sobre as ICS está baseada na retirada do dispositivo intravenoso. Novas formas de tratamento estão emergindo, com fortes níveis de evidência, para que os RN sofram o mínimo de intervenções possíveis, mas concomitantemente tenham sobrevida e melhor prognóstico. Além do mais, os tratamentos convencionais podem sim solucionar essas infecções, baseados em critérios específicos, disponíveis através de resultados de estudos na população neonatal.

## 1.1 OBJETIVOS

a) Avaliar se o uso da antibioticoterapia no tratamento de ICSRC eleva a prevalência de salvamento dos CVC infectados;

b) Verificar se o não salvamento dos CVC infectados está associado às características do RN e do dispositivo venoso.



## 2 REVISÃO DE LITERATURA

Na população pediátrica, especificamente na faixa etária até cinco anos, as infecções estão entre as principais causas de morbimortalidade em países desenvolvidos, apesar dos recentes avanços em intervenções preventivas e terapêuticas (OBIERO *et al.*, 2017). De todos os óbitos observados em crianças abaixo de cinco anos, mais de 40% ocorrem no período neonatal, resultando em 3,1 milhões anualmente. Quase um milhão dessas mortes tem como causa eventos infecciosos (EL-DIN *et al.*, 2015; HAMMOUD *et al.*, 2017; MACHADO; ANTUNES; SOUZA, 2017). De acordo com Lawn *et al.* (2014), o número de óbitos nos primeiros 28 dias de vida corresponde a mais da metade das mortes de crianças com menos de cinco anos na maioria das regiões do mundo.

Dados nacionais do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) estimam que 60% da mortalidade infantil ocorra no período neonatal, sendo a infecção uma das principais causas (BRASIL, 2017a).

### 2.1 INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE

A Organização Panamericana de Saúde (OPAS) considera todas as infecções ocorridas no período neonatal como infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), exceto as de transmissão transplacentária (BRASIL, 2017d).

As IRAS são classificadas em precoces e tardias. As primeiras manifestam-se nas primeiras 48 horas de vida e estão relacionadas a fatores maternos e de assistência pré-natal. Por sua vez, as tardias, que se instalam após as primeiras 48 horas de vida, têm relação com o contato indireto do ambiente hospitalar contaminado, baixo peso ao nascer, uso de dispositivos invasivos, atraso em iniciar a nutrição enteral, uso de NPT e complicações da prematuridade (SOSSOLOTE *et al.*, 2017; ROSADO *et al.*, 2018; YUSEF *et al.*, 2018).

O problema das IRAS é tão antigo quanto a própria hospitalização (HOOVEN; POLIN, 2014). Representa um dos problemas de maior relevância entre os RN internados nas UTIN – população cujas características não são observadas em nenhum outro grupo de pacientes nos diferentes períodos da vida (CURAN; ROSSETTO, 2017).

As UTI concentram pacientes graves, que necessitam de monitorização e suporte contínuos das funções vitais. Muitos deles encontram-se infectados na

admissão, sendo a absoluta maioria submetida a procedimentos invasivos, com finalidades diagnóstica e terapêutica. Além disso, muitos são imunossuprimidos e sabe-se que a resposta imunológica do paciente ao processo infeccioso é deficiente na terapia intensiva. Seus mecanismos de defesa estão comprometidos tanto pela doença motivadora da hospitalização, quanto pelas intervenções necessárias para o diagnóstico e tratamento (BRASIL, 2018).

Os avanços na terapia intensiva neonatal reduziram drasticamente a taxa de mortalidade de RN prematuros (RNPT) durante as últimas duas décadas. No entanto, a crescente sobrevivência desses pacientes tem sido complicada pelos problemas decorrentes das infecções nosocomiais (DONG; SPEER, 2014; RAMASETHU, 2017). Além do aumento da morbimortalidade, as IRAS configuram um grande ônus orçamentário às instituições de assistência à saúde em decorrência dos custos hospitalares gerados pelo aumento do período de internação (SILVA; AGUIAR; GONÇALVES, 2017; LEGEAY *et al.*, 2015). O paciente que desenvolve uma IRAS pode gerar um custo até três vezes maior em relação ao valor dispendido com o paciente que não teve IRAS (SILVA; AGUIAR; GONÇALVES, 2017). De acordo com Hooven e Polin (2014), os custos variam de 28 a 45 bilhões de dólares ao ano. Legeay *et al.* (2015) relataram gastos de 25 mil dólares adicionais por episódio na América do Norte.

Os dados sobre a morbimortalidade também são alarmantes e podem estar subdimensionados (HUSSAIN *et al.*, 2017). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), ocorrem 1,6 milhões de óbitos anualmente em decorrência das IRAS no período neonatal (LEELA *et al.*, 2016). Estes representam 36% das 4 milhões de mortes neonatais por ano, das quais 670.000 ocorrem na Ásia, África e América Latina (Hammoud *et al.*, 2017). Em países desenvolvidos, a incidência de IRAS nas UTIN variam entre 8,4 a 26%, enquanto no Brasil esses índices apresentam-se entre 18,9 a 57,7% (MACHADO; ANTUNES; SOUZA, 2017).

Indicadores globais de IRAS no Paraná apontam dados relevantes. No último semestre de 2017, houve 7.545 IRAS notificadas no Estado, considerando adultos, crianças e RN. Um dado importante foi o número de óbitos ocorridos até o 14<sup>o</sup> dia do diagnóstico de uma infecção, equivalente a 1.152 pacientes. Essa informação deve ser interpretada considerando a infecção como um dos fatores predisponentes para a ocorrência de óbito (BRASIL, 2018). Dessa maneira, as IRAS em RN devem ser

consideradas um evento grave, pois a infecção é uma das principais causas de morte neonatal (SOSSOLOTE *et al.*, 2017).

## 2.2 INFECÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA RELACIONADA A CATETER VENOSO CENTRAL

As ICSRC são muito frequentes em Pediatria. Nos países desenvolvidos, as taxas variam de 20 a 50%, sendo estimado que um a cada cinco RN serão acometidos (RAMYA *et al.*, 2017).

No século XX, menos de 20% dos pacientes que se encontravam hospitalizados recebiam tratamento medicamentoso através de dispositivos venosos centrais; contudo, nos dias atuais, essa estimativa chega a atingir 90% (SILVA A *et al.*, 2017).

A despeito do papel fundamental que desempenham na Pediatria moderna, os CVC são referenciados como destaque na patogênese da ICSRC (MARTÍN-RABADÁN *et al.*, 2017; ROSADO *et al.*, 2018).

Além disso, são responsáveis por desencadear a IRAS mais onerosa e mais letal (MACK; WESORICK; SEAGULL, 2016). A perda de recursos nos Estados Unidos representa um custo adicional por evento de ICSRC equivalente a 39.000 dólares, enquanto que no Brasil cada episódio custa cerca de 100.000 reais (BRASIL, 2017b). Em relação à mortalidade, estudos internacionais averiguaram que 14 mil óbitos são registrados a cada ano decorrentes das ICSRC (SILVA A, 2017). Por resultarem em tais desfechos desfavoráveis, são consideradas uma ameaça à vida quando adquiridas no período neonatal (REYNOLDS; TIERNEY; KLEIN, 2015).

A ICSRC laboratorialmente confirmada é definida como ICS em pacientes com CVC por um período maior que dois dias (sendo o D1 do calendário o dia de instalação do dispositivo e cujo diagnóstico ocorreu quando o paciente estava em uso do dispositivo, ou nos casos em que a sua remoção ocorreu no dia anterior) (BRASIL, 2017b; BRASIL, 2017a; RAMASETHU, 2017). A etiologia da infecção deve ser atribuída ao CVC quando não existir um foco infeccioso primário aparente (CURAN; ROSSETTO, 2017). Conforme os Critérios Diagnósticos de IRAS para a Neonatologia, para uma infecção ser definida como ICSRC laboratorialmente confirmada deve apresentar um dos seguintes critérios:

- Critério 1: uma ou mais hemoculturas (HMC) positivas para microrganismos não contaminantes da pele, desde que este microrganismo não esteja relacionado à infecção em outro sítio;
- Critério 2: Pelo menos um dos seguintes sinais e sintomas, sem outra causa não infecciosa reconhecida e sem relação com infecção em outro local: instabilidade térmica, bradicardia, apneia, intolerância alimentar, piora do desconforto respiratório, intolerância à glicose, instabilidade hemodinâmica e hipoatividade/letargia; e pelo menos um dos seguintes: microrganismos contaminantes comuns da pele cultivados em pelo menos duas HMC colhidas em dois locais diferentes, com intervalo máximo de 48 horas entre as coletas; ou cultivado em pelo menos uma HMC periférica (HMCP) de paciente com CVC (BRASIL, 2017a).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), reconhecendo a importância central da prevenção deste agravo, determinou, em 2010, que sua notificação fosse obrigatória para todos os casos ocorridos em hospitais que apresentam leitos de UTI. Até o ano de 2017, duas modalidades distintas de ICS deveriam ser notificadas: as laboratorialmente confirmadas, quando a presença de microrganismos em HMC era demonstrada, e as confirmadas clinicamente, que substituíam o isolamento de microrganismos no sangue por marcadores clínicos. No entanto, devido à subjetividade destes critérios e à necessidade de se adaptar às novas recomendações internacionais, a Anvisa, após consultar um número representativo de especialistas do território nacional, passou a exigir somente a notificação das ICS laboratorialmente confirmadas para pacientes acima de 28 dias, fora, portanto, do período neonatal (BRASIL, 2017b).

### 2.3 ETIOLOGIA DAS INFECÇÕES DE CORRENTE SANGUÍNEA RELACIONADAS A CATETER VENOSO CENTRAL

A etiologia das ICSRC é multifatorial (COSTA *et al.*, 2016; RAMASETHU, 2017). Chopra *et al.* (2014) utilizaram em seu estudo um modelo conceitual ilustrando a relação da ICSRC com os seguintes fatores: paciente, cateter e profissionais de saúde que operam o dispositivo intravascular. Sobre os fatores intrínsecos ao paciente, foram citados a idade, ICSRC anteriores, o diagnóstico de câncer, a

presença de comorbidades graves, doença crítica com necessidade de internação em UTI, uso de esteroides, quimioterapia e imunossupressores. Inerentes ao CVC, destacaram-se o tipo, número de lúmens, calibre, local de inserção, localização da ponta distal, presença de mal posicionamento, migração e revestimentos especializados. Em relação aos profissionais de saúde, destacaram-se a indicação da inserção, experiência de trabalho, práticas de manutenção do CVC, protocolos de permeabilização, remoção precoce e número de ajustes após a cateterização.

Por mais que esse modelo seja bastante abrangente, de uma maneira geral, os fatores mais significativos para a aquisição da ICSRC em estudos com a população neonatal são a fragilidade da pele, necessidade da linha de infusão por longos períodos, inserção feita com uso limitado de barreiras estéreis, local da colocação do CVC, substituição por meio de fio-guia, contaminação do *hub*, permanência do cateter por mais de sete dias, além de operadores inexperientes e pouco qualificados (ROSADO *et al.*, 2018).

### 2.3.1 Fatores de risco do paciente

Apesar da ICSRC ser considerada uma infecção tardia e, portanto, sem relação com causas maternas, Verma *et al.* (2015) apontaram que as chances de desenvolver uma infecção dependem da presença de riscos maternos que afetam os RN. Estes, por sua vez, rapidamente tornam-se colonizados após o nascimento, e a colonização pode prenunciar uma infecção invasiva. Em um estudo, 34% das mães mostraram-se colonizadas por *Staphylococcus aureus* e, em seguida, a comprovação de aquisição desse patógeno em RN de mães portadoras foi de 42,6% nas primeiras 72 a 100 horas de vida, aumentando para 69,7% ao final do primeiro mês (RAMASETHU, 2017).

A pele é a primeira linha de defesa do organismo, atuando como barreira contra infecções. No RNPT, é um órgão imaturo do ponto de vista funcional e anatômico, que apresenta poucas camadas de estrato córneo, com número reduzido de fibras de fixação entre as camadas e pouco volume de fibras de colágeno e elastina. Em outras palavras, a função de barreira é menos efetiva quando comparado ao RN a termo (RNT) (LEGEAY *et al.*, 2015; BRASIL, 2017d; EHLERSSON *et al.*, 2017).

O uso de dispositivos invasivos implica no comprometimento da barreira física natural da pele, o que propicia a invasão da corrente sanguínea por microrganismos,

muitos deles oportunistas (SOSSOLOTE *et al.*, 2017; ROSADO *et al.*, 2018). Ao estudarem a relação entre o tempo de permanência dos CVC e a ocorrência de ICS, Sanderson *et al.* (2017) observaram que os cateteres inseridos após os primeiros 21 dias de vida apresentaram menor risco de ICSRC do que os inseridos antes dos 21 dias de vida. Pode-se especular com esse dado que o menor risco possa estar associado à integridade da pele.

Estudos referem que as infecções nosocomiais são mais frequentes no período neonatal por um conjunto de fatores intrínsecos, como prematuridade e grau de desenvolvimento imunológico reduzido (SILVA P, 2017). Recém-nascidos prematuros internados em UTIN são altamente suscetíveis à aquisição de IRAS devido à imaturidade do sistema imune, à maior necessidade de procedimentos invasivos e dispositivos de suporte, além de longa hospitalização, como citam Mobley e Bizzarro (2017). Prematuros extremos que fizeram uso de CVC apresentaram risco associado de desenvolver ICSRC sete vezes maior do que os controles (DONG; SPEER, 2014). Silva *et al.* (2015) estimaram esse risco para até onze vezes em comparação aos RNT.

Os prematuros apresentam resposta imune caracterizada pela diminuição da adesão endotelial dos neutrófilos, por baixos níveis de fatores do complemento e pela imaturidade das diferentes subpopulações de linfócitos e células do sistema fagocitário mononuclear (ROSADO *et al.*, 2018). Sendo assim, devido ao baixo nível de anticorpos e complemento, há uma geração defeituosa de fatores quimiotáticos e anormalidades na opsonização, levando a infecções bacterianas potencialmente fatais (VERMA *et al.*, 2015). Sabe-se que o risco para infecção em neonatos aumenta quanto menor a idade gestacional, sendo que a incidência foi de 20% nos RN com 28 semanas e 58% naqueles nascidos de 22 semanas (SILVA *et al.*, 2015). Ramasethu (2017) corroborou essa informação quando descreveu que 50% das infecções ocorreram em RNPT que nasceram abaixo de 25 semanas ou pesando menos que 750 gramas. Entre todos os fatores de risco para a aquisição de ICSRC, a prematuridade e o baixo peso ao nascimento (PN) são considerados como os de maior relevância (MEDEIROS *et al.*, 2016; CORTESE *et al.*, 2016; EHLERSSON *et al.*, 2017; FERREIRA *et al.*, 2018).

Outros fatores de risco específicos cooperam para a ocorrência de ICSRC em neonatos, como o uso de antibioticoterapia de amplo espectro e de NPT. Quando internados em UTIN, RN apresentam maior chance de desenvolverem distúrbios

intestinais com proliferação da microflora patogênica, uma vez que o tratamento com antibióticos e a administração de NPT podem prejudicar o processo de colonização intestinal. A perda de microrganismos comensais do intestino, conseqüentemente, leva a maior suscetibilidade à colonização intestinal patogênica (OZKAN *et al.*, 2014; LEGEAY *et al.*, 2015; RAMASETHU, 2017).

Historicamente, o uso de NPT é considerado um risco adicional para ICSRC (RAMASETHU, 2017; GAVIN *et al.*, 2017). Esse risco de infecção ocorre em virtude do conteúdo lipídico presente na solução, favorecendo o meio ideal para o crescimento bacteriano (SHAHANI; NOGGLE; KHARDORI, 2018). Pesquisa realizada por Chopra *et al.* (2014) constatou que os cateteres centrais de inserção periférica (PICC, do inglês *Peripherally Inserted Central Catheter*) que foram inseridos para a administração de NPT levaram a mais ICS do que aqueles inseridos para antibioticoterapia.

Além da NPT, o uso de antibioticoterapia prévia predispõe às ICSRC. A própria microbiota do RN, que sofre ação direta da pressão seletiva desses fármacos, é responsável pela manutenção da endemicidade das IRAS em unidades neonatais (LEGEAY *et al.*, 2015; BRASIL, 2017d; RAMASETHU, 2017).

O jejum prolongado é outro fator que predispõe os RN a infecções, na medida em que determina alterações da flora intestinal e no equilíbrio de microrganismos patogênicos e não patogênicos (BRASIL, 2017d). Assim, o início precoce da alimentação enteral deve ser implementado como estratégia preventiva às IRAS (CORTESE *et al.*, 2016; HAMMOUD *et al.*, 2017; SILVA A *et al.*, 2017) e encontra-se associado também à redução do tempo de uso do CVC (RAMASETHU, 2017).

O tempo de internação tem sido observado como outro agravante (MACHADO; ANTUNES; SOUZA, 2017). Rosende *et al.* (2015) identificaram, por meio de análise multivariada, que o tempo de internação superior a sete dias constituiu-se em fator de risco independente para ICS.

Além das condições fisiológicas inerentes ao RNPT, existe a necessidade de submetê-los a uma grande variedade de procedimentos e dispositivos invasivos, fazendo com que sejam excessivamente manipulados. Todas essas intervenções predispõem à formação de lesões na pele que, por sua vez, estão sujeitas à contaminação por microrganismos presentes no ambiente e na própria pele do RN (PAMMI *et al.*, 2014; COSTA *et al.*, 2016; BRASIL, 2017d; SOSSOLOTE *et al.*, 2017).



Estudos evidenciaram que o sexo masculino é um fator de risco para aquisição de infecção no período neonatal (SILVA; AGUIAR; GONÇALVES, 2017). Verma *et al.* (2015) descrevem que os fatores que regulam a síntese da gamaglobulina provavelmente estão localizados nos cromossomos X nos RN do sexo masculino, conferindo portanto, menos proteção imunológica em comparação ao sexo feminino.

### 2.3.2 Fatores de risco relacionados ao cateter venoso central

Um dos principais fatores exógenos responsáveis pelas ICS é a presença de algum dispositivo invasivo, como os CVC, cujas variáveis podem contribuir para as ICSRC (FERREIRA *et al.*, 2018).

Em relação à composição, o material utilizado para a confecção dos CVC tem demonstrado impacto sobre o surgimento de complicações (BRAUN *et al.*, 2016). Autores propuseram uma correlação entre propriedades do material e desempenho clínico dos cateteres de silicone e poliuretano. Os mesmos concluíram que a morfologia da superfície e composição química dos materiais do cateter de poliuretano podem potencialmente resultar em maior suscetibilidade do dispositivo às ICSRC (BRAUN *et al.*, 2016). Resultados semelhantes foram encontrados por Wildgruber e colaboradores (2016), os quais observaram que a frequência de complicações infecciosas foi significativamente maior em cateteres de poliuretano.

Sobre o tipo de CVC, há maior prevalência de ICSRC nos dispositivos inseridos cirurgicamente, por flebotomia (ROSADO *et al.*, 2018). Muitas hipóteses, incluindo menor densidade bacteriana na pele sobre o braço, temperaturas mais frias nas extremidades e a facilidade relativa de cuidados no local em comparação com o pescoço ou virilha, foram apontadas para apoiar o ponto de vista que o PICC oferece maior proteção às infecções, em relação a outros dispositivos (CHOPRA *et al.*, 2014).

O número de lúmens não está associado apenas a um risco elevado, mas no surgimento precoce da infecção, acelerando seu desenvolvimento, de modo que um CVC com o menor número de lúmens necessários deve ser preconizado (CHOPRA *et al.*, 2014; CHESSHYRE *et al.*, 2015).

Sobre o local da inserção, a punção em região femoral não deve ser adotada rotineiramente, visto que a inserção neste sítio está associada a maior risco de ICSRC, devido à proximidade com a virilha (SILVA *et al.*, 2016; COSTA *et al.*, 2016; BRASIL, 2017c; DUBBINK-VERHEIJ *et al.*, 2017). As medidas de prevenção de ICS recomendam as veias basilica, cefálica e braquial para inserção de CVC. Em



pacientes pediátricos e neonatais, sítios adicionais podem ser considerados: veias axilares, veia temporal e auricular posterior, veia safena e poplítea (BRASIL, 2017c).

Outro preditor importante da ICSRC é o tempo de permanência do CVC (ROSADO *et al.*, 2018). Estudiosos afirmam que há aumento na incidência de infecção se o cateter for mantido por período superior a nove dias. O risco acontece em virtude da formação do biofilme, caracterizado quando microrganismos se ligam à superfície intraluminal do CVC e incorporam uma matriz proteica extracelular com funções fisiológicas altamente habilidosas contra os antimicrobianos. A formação do biofilme torna-se maior de acordo com o tempo de cateterização (REYNOLDS; TIERNEY; KLEIN, 2015; CHESSHIRE *et al.*, 2015).

### 2.3.3 Fatores de risco relacionados aos profissionais de saúde

De acordo com Curan e Rossetto (2017), até 70% dos 4 milhões de crianças que morrem a cada ano no período neonatal poderiam ser salvas se fossem utilizadas práticas baseadas em evidências, principalmente nos cuidados de enfermagem. Dessa forma, é possível dizer que as ICSRC têm um potencial preventivo e que a grande maioria dos casos poderiam ser evitados (DUBBINK-VERHEIJ *et al.*, 2017; BASARANOGLU *et al.*, 2018). A redução das ICSRC nas UTIN na última década tem sido possível devido à mudança de mentalidade, passando de inevitáveis para preveníveis (MOBLEY; BIZZARRO, 2017).

A variação da incidência de ICSRC entre diversos países e instituições comprova sua relação com fatores como a qualidade do cuidado e a capacitação profissional. Assim, a densidade de incidência dessa infecção em Neonatologia varia de 4.1 a 8.8 episódios por 1000 CVC/dia em países europeus, enquanto na América Latina são observadas taxas maiores, entre 3.0 a 12.6 infecções por 1000 CVC/dia. Nas UTIN do Brasil, esse valor chega a 18 infecções por 1000 CVC/dia (FERREIRA *et al.*, 2018).

Atualmente, qualquer debate sobre as ICS prevê a discussão acerca dos indicadores de processo, os quais estão intrinsicamente envolvidos com as práticas diárias executadas pelos profissionais de saúde. São eles: o consumo de produtos para higienização das mãos por RN/dia e o acompanhamento de inserção de CVC (BRASIL, 2017a).

As mãos constituem a principal via de transmissão de microrganismos durante a assistência prestada aos pacientes (BRASIL, 2017d). Por isso, higienizá-las é o

caminho mais efetivo para prevenir as ICSRC (HOOVEN; POLIN, 2014; CHESSHYRE *et al.*, 2015; HAMMOUD *et al.*, 2017). Legeay *et al.* (2015) alertaram que a transmissão de microrganismos patogênicos pelas mãos dos profissionais pode levar à circulação de cepas endêmicas por longos períodos.

Considerando que a inserção do CVC é o momento crítico para a ocorrência de ICSRC, este indicador tem por objetivo avaliar a adesão às boas práticas neste procedimento, também visando a prevenção da infecção (BRASIL, 2017a). O monitoramento sobre o procedimento de inserção é uma forma de manter as taxas de ICSRC constantemente baixas (ROSADO *et al.*, 2018). Quanto aos cuidados durante a cateterização, estão consolidadas as recomendações de antisepsia das mãos, uso de barreira máxima estéril, antisepsia da pele com clorexedina 0,5% e secagem completa do produto, utilização de *kits* de inserção pré-montados, equipe exclusiva com treinamento especializado em inserção e manutenção de CVC (CURAN; ROSSETTO, 2017). A verdadeira prevenção das ICSRC precisa de adesão restrita aos *bundles* e protocolos institucionais, estando associada à redução significativa desse tipo de infecção (LEGEAY *et al.*, 2015; CHESSHYRE *et al.*, 2015; HOIBY *et al.*, 2015).

Além disso, são importantes também os indicadores que caracterizam a estrutura, isto é, a proporção adequada de recursos físicos, humanos e de equipamentos em relação ao número de pacientes e sua complexidade em uma determinada unidade de assistência à saúde. A relação profissional de enfermagem/neonato é considerada um indicador de estrutura (BRASIL, 2017a), tornando-se um fator de risco para ICSRC quando há superlotação nas UTIN com muitos pacientes sob cuidados de poucos funcionários (HOOVEN; POLIN, 2014; CHESSHYRE *et al.*, 2015; MACHADO; ANTUNES; SOUZA, 2017).

Outras evidências a respeito dos profissionais de saúde são bastante notórias. Um estudo que acompanhou a efetividade de um protocolo desenvolvido para reduzir as infecções nosocomiais em uma UTIN identificou dois eventos que significativamente aumentaram e reduziram, respectivamente, essas taxas: as férias dos profissionais no mês de janeiro e a realocação temporária de outros para substituição dos funcionários ausentes. Segundo a literatura, as infecções no período neonatal podem ser associadas aos cuidados prestados pela equipe de enfermagem. Garantir que o pessoal receba treinamento em controle de infecção é importante para garantir que a UTIN tenha profissionais capacitados. Nesse estudo, especialmente em

janeiro, a equipe foi menos treinada na unidade em virtude das férias, desencadeando aumento das taxas de ICSRC (RESENDE *et al.*, 2015). Conforme relatam Drews, Bakdash e Gleed (2017), as taxas de ICSRC quase triplicam quando profissionais inexperientes são responsabilizados pelos cuidados de CVC. O risco de infecção aumenta em 5 vezes com o cuidado inapropriado.

Sendo assim, a colaboração multidisciplinar e a aplicação rigorosa de práticas baseadas em evidências estão associadas à redução significativa das ICSRC (ERDEI *et al.*, 2015; MEDEIROS *et al.*, 2016).

## 2.4 PATOGÊNESE DA INFECÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA RELACIONADA A CATETER

Cateteres venosos centrais são propensos à colonização, a qual acontece por contaminação extraluminal ou intraluminal. A própria flora do neonato pode migrar diretamente pela superfície externa do cateter em direção ao local da inserção, resultando em colonização na ponta do dispositivo. Já a colonização intraluminal resulta da invasão de microrganismos através dos pontos de manipulação do CVC, como o *hub* e, uma vez aderidos ao cateter, produzem um biofilme que lhes confere defesa ao sistema imune do hospedeiro. A ICSRC ocorre quando esses microrganismos, únicos ou aglomerados, desprendem-se e adentram a corrente sanguínea, multiplicando-se (McMULLAN; GORDON, 2016).

Nas duas primeiras semanas, a colonização extraluminal predomina na gênese da ICSRC, ou seja, as bactérias da pele alcançam a corrente sanguínea após terem formado biofilmes na face externa do dispositivo. Após este período, no entanto e, principalmente nos cateteres de longa permanência, passa a prevalecer a colonização da via intraluminal como fonte de ocorrência da infecção. Isto ocorre porque à medida que o tempo passa, o número de manipulações do *hub* aumenta, favorecendo sua contaminação. A infusão de soluções contaminadas configura-se em um terceiro mecanismo possível de ICSRC. Finalmente, embora seja rara, a colonização da ponta do dispositivo por disseminação hematogênica, com subsequente ICSRC, pode ocorrer em pacientes com ICS de qualquer origem (BRASIL, 2017c). De todas as rotas de contaminação conhecidas, a mais comum de todas é a intraluminal (KUMAR *et al.*, 2014; LEGEAY *et al.*, 2015).

#### 2.4.1 Contribuição do biofilme na gênese da infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter

A maior contribuição para a tenacidade das ICSRC é a formação do biofilme nas superfícies do CVC (HU *et al.*, 2016; EHLERSSON *et al.*, 2017; SHAHANI; NOGGLE; KHARDORI, 2018). Bactérias ocorrem como células flutuantes individuais (planctônicas) ou agrupadas em agregados celulares (biofilmes). Um biofilme é um conjunto estruturado de células microbianas circundado por uma matriz polimérica autoproduzida. Além de microrganismos, componentes do hospedeiro, como fibrina, plaquetas e imunoglobulinas, podem estar integrados à essa matriz (HOIBY *et al.*, 2015).

As bactérias que integram o biofilme são muito mais resistentes do que as planctônicas. O tratamento antibiótico agressivo e intensivo geralmente é útil para controlar as exacerbações do biofilme crônico, mas não pode erradicar por completo as infecções por biofilme, porque a concentração mínima de antibiótico para a erradicação do biofilme maduro é difícil de se alcançar *in vivo* (COIFU *et al.*, 2017; CHO; CHO, 2019). Experimentos *in vivo* e *in vitro* demonstraram que a mínima concentração inibitória e mínima concentração bactericida das células do biofilme são aproximadamente 10 a 1000 vezes maiores do que as células planctônicas. Portanto, a mínima concentração bactericida efetiva *in vivo* para erradicar o biofilme é impossível com o uso de antibióticos convencionais disponíveis até o momento, devido ao risco de toxicidade e insuficiência renal e hepática (WU *et al.*, 2015).

Coifu *et al.* (2017) referem ainda que a tolerância aos antimicrobianos é multifatorial, sendo atribuída a quatro habilidades específicas dos biofilmes. A primeira, conhecida como penetração restrita, reduz a infiltração do antibiótico pela matriz ou possui a capacidade de inativar a ação do fármaco devido à ação de enzimas inibitórias, como as beta-lactamases.

Outro aspecto a ser considerado consiste na atividade fisiológica diferencial das bactérias que compõem o biofilme. Seu metabolismo é elevado na parte externa do biofilme e baixa na superfície interna. As evidências disponíveis sugerem que essa atividade fisiológica diferencial é causada pela penetração limitada de oxigênio e nutrientes através do biofilme de acordo com o consumo bacteriano. Como muitos antibióticos visam processos que ocorrem em bactérias em crescimento, bactérias de

biofilme com baixa atividade metabólica tendem a apresentar maior tolerância antimicrobiana (COIFU *et al.*, 2017).

A terceira habilidade autoprotetora dos biofilmes diz respeito à expressão diferencial de genes específicos. Tais genes, quando expressos, codificam enzimas envolvidas na síntese de glucanos periplasmáticos, os quais se ligam ao antibiótico e o sequestram, evitando a morte da bactéria (COIFU *et al.*, 2017).

Além dos mecanismos descritos acima, as bactérias que se dividem lentamente ou não se dividem, contribuem para a tolerância antimicrobiana dos biofilmes. Acredita-se que as “células persistentes”, consideradas como a quarta habilidade, sejam o resultado da diferenciação bacteriana em um estado dormente. O metabolismo reduzido exibido por essas células evidentemente lhes permite escapar da atividade de antibióticos que visam o processo celular fundamental (COIFU *et al.*, 2017).

## 2.5 PRINCIPAIS AGENTES ETIOLÓGICOS

As ICSRC são causadas por agentes Gram-positivos, Gram-negativos e fungos. A diversidade desses microrganismos varia de acordo com a região, mas também pode mudar num mesmo local ao longo do tempo (OZKAN *et al.*, 2014; EL-DIN *et al.*, 2015).

De um modo geral, quando há envolvimento de Gram-negativos e fungos na etiologia das ICSRC, a retirada do CVC torna-se mandatória e é a principal forma de tratamento, visando à recuperação clínica e sobrevivência do RN (MACK; WESORICK; SEAGULL, 2016; BRASIL, 2017d; RAMASETHU, 2017; YUSEF *et al.*, 2018). Exceções são permitidas apenas em circunstâncias particulares, quando nenhum outro acesso à rede venosa encontra-se disponível (INFUSION NURSES SOCIETY, 2016).

Particularmente, a ICSRC tem relação direta com a microbiota cutânea (SILVA *et al.*, 2016), ou seja, a infecção ocorre por microrganismos comensais da pele que migram durante o procedimento de inserção do CVC ou através do *hub*, com destaque para os ENPC (BECKER; HEILMANN; PETERS, 2014; McMULLAN; GORDON, 2016; RAMASETHU, 2017). Estes são causadores de 70% de todos os casos de IRAS no período neonatal (LEGEAY *et al.*, 2015; CORTESE *et al.*, 2016) e por mais de 60% das ICSRC nessa população (REYNOLDS; TIERNEY; KLEIN, 2015; SOSSOLOTE *et al.*, 2017). Entretanto, para esses patógenos, observa-se, em geral,

baixa virulência e curso clínico benigno das infecções (VASUDEVAN; ODDIE; McGUIRE, 2016; HITZENBICHLER *et al.*, 2017; EHLERSSON *et al.*, 2017).

## 2.6 A IMPORTÂNCIA DOS ESTAFILOCOCOS NÃO PRODUTORES DE COAGULASE NA ETIOLOGIA DA INFECÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA RELACIONADA A CATETER

Os ENPC são atualmente os microrganismos mais prevalentes responsáveis por infecções nosocomiais relacionadas a dispositivos médicos internos. Em estudos de vigilância prospectiva, foram identificados como os patógenos mais comuns nas IRAS de pacientes pediátricos (OLIVEIRA *et al.*, 2016) e, desde 1950, vêm sendo reportados com uma frequência crescente (BHAMARE *et al.*, 2014).

A pele, como barreira física e interface com o meio externo, é fisiologicamente colonizada por diversos microrganismos, sendo que os ENPC representam uma parte considerável dessa microbiota (BECKER; HEILMANN; PETERS, 2014). Portanto, durante o período de internamento em UTIN, a probabilidade de IRAS por ENPC aumenta substancialmente, devido à necessidade de cateterismos venosos centrais, uso de ventilador mecânico e demais procedimentos invasivos, os quais potencializam o acesso de bactérias à corrente sanguínea (LEGEAY *et al.*, 2015). Blanchard *et al.* (2017) relataram que até o terceiro dia de vida, 10% dos RNPT irão desenvolver alguma infecção estafilocócica.

Por ser um microrganismo comensal da pele, o ENPC raramente causa infecção em tecidos saudáveis, mas é capaz de se aderir e proliferar em superfícies plásticas de dispositivos médicos de longa permanência, tornando-se patogênico (CORTESE *et al.*, 2016; BRASIL, 2017d). Além do mais, corpos estranhos, como os CVC, têm superfície ideal que favorece a aderência de bactérias e a formação do biofilme (WU *et al.*, 2015). Por isso, a grande maioria dos casos de bacteremias por ENPC nas UTIN estão relacionadas aos CVC (FURUICHI; MIYAIRI, 2016; CHONG *et al.*, 2016; KARAKULLUKÇU *et al.*, 2017; HITZENBICHLER *et al.*, 2017; FERREIRA *et al.*, 2018).

### 2.6.1 Significado clínico

O potencial patogênico das espécies de ENPC começou a ser reconhecido ao final de 1980 (BECKER; HEILMANN; PETERS, 2014). Apesar de terem sido

consideradas por muito tempo insignificantes, agora são caracterizadas como oportunistas relevantes, visto que fatores nosocomiais as transformaram em microrganismos patogênicos (EHLERSSON *et al.*, 2017; BLANCHARD *et al.*, 2017).

Mudanças drásticas nas populações de pacientes, como o aumento nas taxas de nascimentos prematuros, associadas à presença de comorbidades, doenças crônicas e imunossupressão, bem como a maior frequência do uso de dispositivos médicos inseridos, fizeram com que até espécies menos virulentas de ENPC pudessem causar infecções, particularmente na presença de CVC e comprometimento do sistema imune – dois cofatores que potencializam esse risco (HAMMOUD *et al.*, 2017; EHLERSSON *et al.*, 2017).

Como já foi citado anteriormente, a patogenicidade dos ENPC se dá essencialmente em razão da produção de biofilme (MEERAH; JAGATHEESWARY, 2018). *Estafilococos* possuem um arsenal específico de espécies e cepas com diversas estratégias contra a imunidade inata e adaptativa do hospedeiro (BECKER; HEILMANN; PETERS, 2014).

Especificamente, a formação do biofilme é dividida em quatro fases. Primeiro, as bactérias se ligam rapidamente à superfície do CVC. Após a aderência, sofrem multiplicação e se acumulam em agregados celulares e em multicamadas, um processo que requer adesão intercelular. Na terceira fase, o biofilme cresce e amadurece em uma camada estruturada e espessa. Um biofilme maduro contém canais que são preenchidos com fluídos para garantir a entrega de oxigênio e nutrientes às células bacterianas localizadas nas camadas mais profundas. Finalmente, células individuais ou aglomerados celulares podem dissociar-se dessa matriz compacta e disseminar-se através da corrente sanguínea para reiniciar a formação de biofilme em um local diferente (BECKER; HEILMANN; PETERS, 2014). Devido a essa organização bastante engenhosa e funcional, o biofilme confere aos ENPC um aumento da resistência mecânica, metabólica e, sobretudo, antimicrobiana (DEPLANO *et al.*, 2016).

Apesar da baixa virulência quando comparado a outros patógenos, os neonatos sobreviventes das infecções provocadas por ENPC podem experimentar graves sequelas (DONG; CAO; ZHENG, 2017). De acordo com Silva *et al.* (2015), infecções por estes microrganismos estão associadas a atraso cognitivo e motor em RN. De modo especial, observa-se significativa morbidade entre os RNPT, ao mesmo tempo em que aumenta o risco de displasia broncopulmonar e anomalias do



neurodesenvolvimento, como paralisia cerebral (CHONG *et al.* 2016; McMULLAN; GORDON, 2016; HUSSAIN *et al.*, 2017; GARLAND *et al.*, 2017; CHO; CHO, 2019).

## 2.7 DIAGNÓSTICO

Os RN internados em UTIN podem apresentar rápida deterioração clínica quando desenvolvem alguma infecção nosocomial, portanto, a vigilância e um alto índice de intuição é essencial (HOOVEN; POLIN, 2014; RAMASETHU, 2017).

Diante de suspeita clínica de infecção e necessidade de agir precocemente, observa-se tendência à remoção do CVC, pressupondo que tal dispositivo seja o foco da infecção. Além do mais, muitos estudos de revisão analisam culturas de ponta de cateter para diagnosticar a ICSRC. Porém, o diagnóstico de infecção em Neonatologia ainda é um desafio, principalmente considerando a decisão de manter ou retirar o dispositivo intravenoso, o qual representa o motivo da ICSRC em pacientes com grande limitação de acesso venoso, como os RNPT (FERREIRA *et al.*, 2018).

As ICSRC devem ser sempre consideradas como parte de um amplo diagnóstico diferencial, em qualquer paciente com CVC que apresente febre, especialmente se outros focos de infecção forem descartados (CHESHYRE *et al.*, 2015; FERREIRA *et al.*, 2018). O uso da temperatura central como critério diagnóstico de infecção possui limitações importantes, principalmente em RNPT, os quais manifestam instabilidade térmica devido à imaturidade fisiológica, controlada pelas incubadoras. Assim, a hipotermia pode ser secundária à provisão inadequada de calor, ao invés de infecção (WYNN *et al.*, 2015; INFUSION NURSES SOCIETY, 2016; BRASIL, 2017a).

O diagnóstico inicialmente é incerto devido aos sinais inespecíficos nessa população. Na maioria das vezes, é baseado em uma única HMC e sinais clínicos, apesar de muitos especialistas recomendarem duas coletas – a HMCP e a HMC central (HMCC) (LEGEAY *et al.*, 2015). Karakullukçu *et al.* (2017) atestaram essa informação quando descreeveram que, apesar de múltiplas HMC positivas serem usadas como um bom indicador de bacteremia verdadeira, estudos recentes mostraram que 34% dos pacientes com IRAS tiveram apenas uma HMC positiva.

Ainda que o diagnóstico seja dificultado pela inespecificidade e baixo valor preditivo dos sintomas clínicos, deve ser feito no início do quadro, pois muitos casos fatais podem ser prevenidos com a suspeita precoce e tratamento com



antibioticoterapia apropriada (SILVA *et al.*, 2015; LEELA *et al.*, 2016; BRASIL, 2017d; FERREIRA *et al.*, 2018).

A abordagem diagnóstica baseia-se na avaliação clínica e na confirmação microbiológica (SILVA *et al.*, 2016).

### 2.7.1 Apresentação clínica

Os sinais e sintomas da ICSRC variam de moderados a graves (HSU *et al.*, 2015). Inicialmente, apresentam-se de maneira sutil e inespecífica, fazendo com que o diagnóstico precoce se torne difícil (EL-DIN *et al.*, 2015).

Em conformidade com os Critérios Diagnósticos de Infecção Associada à Assistência à Saúde em Neonatologia (BRASIL, 2017a), para uma infecção ser definida como ICS laboratorialmente confirmada, deve apresentar pelo menos um dos seguintes sinais e sintomas: distermia, hipoatividade, bradicardia, apneia, intolerância alimentar, piora do desconforto respiratório, intolerância à glicose e instabilidade hemodinâmica.

A intensidade das manifestações clínicas é altamente variável, dependendo da virulência dos patógenos e dos mecanismos de defesa do hospedeiro. Inicialmente, a temperatura corporal pode estar elevada, normal ou reduzida. Episódios de hipotermia com flutuações irregulares estão frequentemente presentes em RNPT, enquanto que a hipertermia é mais observada em RNT (CORTESE *et al.*, 2016; BRASIL, 2017a; BRASIL, 2017d).

A piora do estado geral, também relatada como hipoatividade, é um sinal subjetivo nos quadros de infecção neonatal. As funções motoras são caracteristicamente reduzidas, como os movimentos e o choro, onde o RN demonstra-se reativo apenas à estimulação (ZEA-VERA; OCHOA, 2015; CORTESE *et al.*, 2016). A percepção de que o RN que “não parece bem” é citada por Medeiros *et al.* (2016).

Sintomas cardiovasculares são representados por episódios de taquicardia/bradicardia, hipotensão arterial e má perfusão periférica, ao passo que a apneia, cianose, piora do desconforto com a necessidade de suporte ventilatório representam sintomas respiratórios (WYNN *et al.*, 2015; CHO; CHO, 2019). A presença de instabilidade hemodinâmica associada ao quadro respiratório configura sinal de alerta para formas de infecção graves e de rápida piora clínica, sendo considerados precursores de choque séptico. Extremidades frias, diminuição de

pulsos femorais e até coagulação intravascular disseminada devem ser monitorados (CORTESE *et al.*, 2016; MEDEIROS *et al.*, 2016; BRASIL, 2017a; BRASIL, 2017d).

Alterações gastrointestinais também são comuns e podem ser definidas como presença de resíduo alimentar de 50% ou mais do volume administrado (para grandes volumes de leite) ou até 5 ml por 2 a 3 vezes, resíduos biliosos, vômitos, distensão abdominal ou alças visíveis no abdome (WYNN *et al.*, 2015; ZEA-VERA; OCHOA, 2015).

A hiperglicemia ocorre especialmente em RNPT em decorrência de quadro séptico, estando associada à resposta inadequada à insulina (BRASIL, 2017a; BRASIL, 2017d). A elevação da glicose na presença de eventos agudos, como a infecção, é um fenômeno habitual em pacientes internados que inibe a ação da insulina e causa o aumento da neoglicogênese e glicogenólise, ao mesmo tempo que dificulta a captação periférica de glicose (GOMES; FOSS; FOSS-FREITAS, 2014). Autores já demonstraram a relação entre hiperglicemia e a ocorrência de ICSRC (SABZEHEI *et al.*, 2014; COSTA *et al.*, 2016; CHO; CHO, 2019).

#### 2.7.2 Diagnóstico laboratorial da ICSRC

Mesmo representando um auxílio no diagnóstico das infecções neonatais, os sinais e sintomas de infecção neonatal podem fazer parte do quadro clínico de outras doenças. Por isso, frente à apresentação clínica sugestiva de infecção, uma vez afastadas outras etiologias, é necessário complementar a investigação com exames laboratoriais, visando ao início precoce do tratamento (BRASIL, 2017d).

As desvantagens em se confiar num diagnóstico presumido de ICSRC incluem uso prolongado e desnecessário de antibióticos, risco de atraso no diagnóstico caso a infecção proceda de uma outra fonte e ausência de um diagnóstico preciso para fins epidemiológicos (CHESSHYRE *et al.*, 2015). Especialistas afirmam que marcadores clínicos e inflamatórios podem ser úteis, apenas como dados auxiliares para o diagnóstico de ICSRC (CORTESE *et al.*, 2016; SILVA *et al.*, 2016). Dessa forma, para se ter maior grau de certeza de que a causa da ICS seja verdadeiramente o CVC, guiando a conduta terapêutica, testes microbiológicos especializados devem ser conduzidos (BRASIL, 2017b; BASARANOGLU *et al.*, 2018).

O critério epidemiológico considerado como padrão ouro no diagnóstico de ICSRC é a HMC positiva (EL-DIN *et al.*, 2015; CORTESE *et al.*, 2016; BRASIL, 2017a). Todavia, tratando-se das ICSRC por ENPC, o problema mais desafiador no

diagnóstico é a distinção da presença de contaminação, como revelam Becker, Heilmann e Peters (2014) e Karakullukçu *et al.* (2017).

Para descartar qualquer falso positivo, a coleta de duas HMC de locais diferentes tem por objetivo um diagnóstico mais fidedigno em relação ao agente etiológico, principalmente nas infecções por ENPC. Nesses casos, a positividade em duas amostras, associada aos sinais clínicos, corrobora o diagnóstico de ICSRC (BRASIL, 2017d; HITZENBICHLER *et al.*, 2017). Por isso, a coleta de duas HMC (periférica e do CVC) é considerada a melhor abordagem terapêutica para reduzir a suspeita de contaminação (FERREIRA *et al.*, 2018).

Uma pesquisa que realizou o diagnóstico das ICSRC sem a remoção do dispositivo intravenoso obteve excelente valor preditivo negativo para a HMCC e HMCP, 86,67% e 84,38%, respectivamente. Esses autores encontraram também que a diferença quantitativa de bacteremia entre as amostras central e periférica é altamente aceitável como critério de confirmação das ICSRC (KUMAR *et al.*, 2014).

Assim, o diagnóstico definitivo da ICSRC requer, que as duas HMC, quando pareadas, contemplem os critérios para culturas quantitativas ou tempo diferencial de positividade (TDP). Para o método quantitativo, uma contagem de colônias de microrganismos cultivados do sangue do CVC pelo menos três vezes superior à contagem na HMCP, melhor define a ICSRC. Para o TDP, o crescimento bacteriano da amostra coletada do CVC deve acontecer pelo menos duas horas antes da amostra periférica, a fim de que o diagnóstico de ICSRC seja verdadeiro (FERREIRA *et al.*, 2018).

Na vigência de ICSRC, a taxa de positividade da HMCC é muito maior em comparação à HMCP, fato que comprova o crescimento da amostra central pelo menos duas horas antes, já que essa maior positividade está fortemente associada à concentração de bactéria inoculada, ou seja, à presença do biofilme (KUMAR *et al.*, 2014; WU *et al.*, 2015).

O TDP tem sido considerado o sistema mais moderno de cultura para diagnosticar as ICSRC (MIR *et al.*, 2015), conferindo sensibilidade de 88% e especificidade de 87% ao diagnóstico (BECKER; HEILMANN; PETERS, 2014). Além disso, é a técnica de melhor acurácia sem necessidade de remoção do CVC (KUMAR *et al.*, 2014; DELEERS *et al.*, 2016). Referindo-se à população neonatal, esse método pode ser empregado para detectar a ICSRC, todavia, sua utilidade na prática clínica é questionada em razão da dificuldade na obtenção de amostras de sangue do CVC,

cujo diâmetro é muito pequeno, e também das amostras de coletas periféricas em RNPT (FERREIRA *et al.*, 2018).

Por mais que o resultado da HMC seja um determinante no diagnóstico da ICSRC, outros exames laboratoriais podem ser usados para ratificarem essas infecções, principalmente o hemograma e a Proteína C-reativa (PCR).

Especialmente nas primeiras 72 horas de vida, o hemograma pode sofrer a influência de fatores perinatais, portanto, as alterações encontradas podem ou não estar relacionadas à presença de quadro infeccioso. A importância desse exame se dá pelo elevado valor preditivo negativo (BRASIL, 2017d). Um hemograma infeccioso oferece sensibilidade de 96% e especificidade de 78%, enquanto um hemograma normal fornece valor preditivo negativo de 99% (BRASIL, 2017a).

A PCR aumenta com 24 horas de evolução da infecção, atinge pico máximo em 2-3 dias, permanece elevada até o controle da infecção e retorna ao normal com 5-10 dias de tratamento adequado. É um exame que muito auxilia no diagnóstico de infecção bacteriana também pelo seu elevado valor preditivo negativo (98%). Do ponto de vista prático, quando a PCR colhida no momento da triagem é normal e exames seriados assim se mantêm até 2-3 dias do início do quadro, a chance de um quadro infeccioso é bastante reduzida (2%) (BRASIL, 2017d). Os níveis séricos de PCR podem aumentar de 100 a 1.000 vezes em resposta à infecção bacteriana. Atualmente, a PCR tem sido mais utilizada de forma seriada para acompanhamento da evolução do RN e possibilidade de suspender a antibioticoterapia (SOSSOLOTE *et al.*, 2017).

Outro método diagnóstico utilizado em algumas UTIN refere-se à cultura da ponta do CVC, recurso nem sempre disponível porque depende da retirada do dispositivo intravenoso. Além do mais, 80% dessas culturas são negativas e, portanto, não auxiliam no diagnóstico (KUMAR *et al.*, 2014). Ressalta-se ainda que para obtenção deste material, obviamente é preciso proceder a retirada do CVC, o que inviabiliza o seu salvamento, uma tentativa frequentemente necessária para crianças com limitações de rede venosa, e que considera também os riscos e custos adicionais de uma nova inserção (CHESHYRE *et al.*, 2015; HU *et al.*, 2016; FERREIRA *et al.*, 2018). A suspeita de ICSRC leva frequentemente à retirada desnecessária do CVC, mas a espera muitas vezes é prudente, onde a antibioticoterapia empírica provê rápida recuperação laboratorial.

É importante salientar que, por muitos anos, a retirada e cultura da ponta do CVC foi padrão ouro para se estabelecer o diagnóstico de ICSRC, porém, não se encontrou relação entre a retirada imediata do dispositivo e o aumento ou não da mortalidade (LORENTE *et al.*, 2014; SILVA *et al.*, 2016).

## 2.8 TRATAMENTO DAS ICSRC

Apesar do crescente conhecimento da fisiopatologia e do tratamento relacionados, a ICSRC continua um evento de difícil manejo clínico (FERREIRA *et al.*, 2018).

Muitas diretrizes recomendam a retirada do CVC como forma de tratamento da ICSRC, porém, quando o agente etiológico é uma espécie de ENPC, a remoção não é considerada essencial. O uso de antibioticoterapia apropriada entre 10 a 14 dias associada à terapia de bloqueio (*lock therapy*) é aceitável. Na verdade, a remoção do CVC não tem apresentado impacto na resolução da ICSRC por ENPC (FURUICHI; MIYAIRI, 2016). Vale ressaltar que essas infecções possuem a maior taxa de sucesso no tratamento sem a remoção do cateter quando comparadas às ICSRC causadas por outros microrganismos, visto que, no geral, são comparavelmente menos virulentas e muitos pacientes recuperam-se após a terapia antimicrobiana (BRASIL, 2017d; HITZENBICHLER *et al.*, 2017).

A decisão de buscar o salvamento do cateter no cenário da ICSRC envolve uma reflexão detalhada sobre alguns fatores. A escolha de manter o CVC ou removê-lo depende do equilíbrio percebido entre os benefícios e riscos potenciais, podendo ser afetada também por fatores adicionais, incluindo o quadro clínico atual do RN, a necessidade de acesso vascular contínuo e a disponibilidade de rede venosa para um novo cateterismo central. A tomada de decisão, seja na suspeita ou confirmação da ICSRC, deve ser guiada pelos resultados de HMC, com a identificação do agente etiológico e monitorando a efetividade da antibioticoterapia (INFUSION NURSES SOCIETY, 2016). Lorente *et al.* (2014) acreditam que a estratégia de esperar por resultados microbiológicos antes da remoção pode ser adotada, exceto em alguns casos, como por exemplo, instabilidade hemodinâmica, doenças ou terapias imunossupressoras, inflamação/supuração no local da inserção e presença de fungemia.

Na manutenção do acesso venoso, a vigilância de bacteremia persistente deve ser intensificada, já que o CVC pode abrigar muitos microrganismos, diminuindo

a eficácia de agentes anti-infecciosos, causando consecutivas cascatas inflamatórias e danos a órgãos-alvo, perpetuando a infecção (VASUDEVAN; ODDIE; McGUIRE, 2016). Nesses casos, a retirada do CVC é mandatória como forma de tratamento da ICSRC (RAMASETHU, 2017; BRASIL, 2017d; FERREIRA *et al.*, 2018).

#### 2.8.1 Salvamento do cateter venoso central por meio da antibioticoterapia

Na era do aumento da resistência antimicrobiana, o manejo das ICSRC vem crescendo em complexidade com altas taxas de falha terapêutica, segundo Chesshyre *et al.* (2015). A resistência dos microrganismos comensais da pele é baixa ao nascimento, mas aumenta rapidamente na primeira semana de hospitalização, por isso, apesar de não estar associado a infecções mais graves, o ENPC é um dos patógenos mais resistentes aos antibióticos utilizados nas UTIN (SILVA *et al.*, 2015; LEGEAY *et al.*, 2015).

A administração de antibióticos para o tratamento da ICSRC se dá por duas maneiras: convencionalmente através de fármacos sistêmicos e pela técnica de bloqueio, também conhecida como *lock therapy*. Quando houver a decisão de preservar o CVC, o regime de tratamento empírico deve incluir antibióticos sistêmicos e locais, isto é, na forma bloqueio. Esta alternativa tem sido indicada em pacientes com ICSRC, porém, em condições estáveis, sem sinais de infecção local ou disseminada, com isolamento de germes pouco virulentos (CARMONA-TORRE; YUSTE; POZO, 2018).

A antibioticoterapia empírica, na qual a escolha do esquema terapêutico inicial é baseada nos agentes mais prováveis da infecção, é uma prática comum nas UTIN devido à urgência que se tem em combater os processos infecciosos. Em alguns casos graves, são utilizados até três fármacos simultâneos e por tempo prolongado (SILVA; AGUIAR; GONÇALVES, 2017).

Os antibióticos beta-lactâmicos, incluindo a oxacilina, eram considerados anteriormente a arma mais precisa contra os ENPC, agentes mais frequentemente envolvidos nas ICRSC em UTIN, mas o fenômeno de multirresistência alterou esse quadro (BECKER; HAILMANN; PETERS, 2014). O mecanismo de resistência mostrou-se codificado pelo gene *mecA*, localizado em elementos genéticos móveis, facilmente transferível para diferentes cepas bacterianas (CORTESE *et al.*, 2016).

Estudo realizado na Bélgica identificou que 77% dos *Staphylococcus epidermidis* isolados apresentaram o gene *mecA* (DEPLANO *et al.*, 2016). Dong, Cao



e Zheng (2017) encontraram em sua pesquisa uma resistência à oxacilina equivalente a 84,7%, enquanto Chong *et al.* (2016) relataram que acima de 90% dos ENPC isolados carregam o gene *mecA*. Num total de 100 ENPC identificados, Bhamare *et al.* (2014) constataram que 58 eram resistentes à meticilina. De modo semelhante, dados referentes ao estado do Paraná no último semestre de 2017 apontam uma resistência dos ENPC à oxacilina de 71,32% somente relacionada à ICSRC nas UTIN (BRASIL, 2018).

Diante do exposto, é possível afirmar que é mais frequente a ocorrência de ENPC resistentes do que sensíveis à oxacilina (BECKER; HAILMANN; PETERS, 2014). Por outro lado, estudos mostram que, apesar de resistentes à oxacilina, espécies de ENPC isoladas eram sensíveis à vancomicina e teicoplanina (TOMAR *et al.*, 2015; CHENG *et al.*, 2015).

Por conseguinte, vancomicina tem sido recomendada como primeira linha de tratamento contra ENPC (HITZENBICHLER *et al.*, 2017). Autores descreveram uma sensibilidade de 100% dos ENPC à vancomicina, sugerindo que este é o antibiótico parenteral mais adequado para todas as infecções estafilocócicas (MIR *et al.*, 2015; EL-DIN *et al.*, 2015; LEELA *et al.*, 2016).

Apesar do tratamento com vancomicina ser adotado muitas vezes como terapia inicial em infecções neonatais por ENPC resistentes à meticilina, a teicoplanina tem sido uma alternativa interessante, tornando-se outra opção farmacológica desde o surgimento dos ENPC resistentes à meticilina (PACIFICI, 2016; OBIERO *et al.*, 2017). Esse antibiótico tem espectro similar ao da vancomicina, mas possui algumas vantagens de uso: sua administração é prescrita uma vez ao dia e não se observa nefrotoxicidade, nem mesmo em RNPT. Por mais que ambos os fármacos possam ser escolhidos como terapêutica inicial, a vancomicina tem sido associada a reações anafiláticas e nefrotoxicidade. Já a teicoplanina, que possui eficácia similar com menos efeitos colaterais, é bem tolerada por RN com falência renal aguda, ainda que em altas dosagens. Ressalta-se ainda que, muitos ENPC que se mostram resistentes à vancomicina são sensíveis à teicoplanina (PACIFICI, 2016; SHARMA; FRANCOIS; HAMMERSCHLAG, 2017), já que desde 1999 um decréscimo na suscetibilidade à vancomicina vem sendo observado, emergindo a necessidade de antibióticos substitutos (BLANCHARD *et al.*, 2017).

Atualmente, em RN com suspeita de ICSRC, existe a recomendação para que as unidades neonatais iniciem a terapia empírica com oxacilina associada a um

aminoglicosídeo, desde que o paciente não esteja gravemente doente. Assim, como o ENPC é menos virulento, caso a cepa seja resistente à oxacilina e amicacina, é possível realizar o escalonamento para vancomicina. Não há evidências de que o atraso da terapia com vancomicina aumente a mortalidade em RN com infecção por ENPC (RAMASETHU, 2017). A recomendação empírica consiste em prover cobertura de Gram-positivos e Gram-negativos, razão pela qual a adição de um aminoglicosídeo, como a amicacina, é recomendada (CHESSHYRE *et al.*, 2015; MIR *et al.*, 2015).

O tempo de tratamento está relacionado ao agente etiológico e à permanência ou retirada do CVC (BRASIL, 2017d). Além disso, não existem estudos randomizados em crianças comparando o tempo de antibioticoterapia com ou sem a remoção do CVC, então, a duração da terapia é contada até a primeira HMC negativa, devendo ser postergada se a decisão for manter o dispositivo (CHESSHYRE *et al.*, 2015; FURUICHI; MIYAIRI, 2016).

Em contrapartida ao tratamento convencional, a terapia de bloqueio é aplicável tanto para a profilaxia da ICSRC quanto para a infecção já instalada. A aplicação de uma solução contendo produtos com propriedades antimicrobianas em dispositivos de longa permanência enquanto os mesmos não estiverem em uso, desde que por um período suficientemente prolongado, pode prevenir a formação de biofilmes e eliminar os já existentes no dispositivo (INFUSION NURSES SOCIETY, 2016; CIOFU *et al.*, 2017; CHO; CHO, 2019). Tal estratégia foi amplamente avaliada em diversos estudos controlados randomizados e metanálises que envolveram principalmente pacientes em diálise, tratamento para câncer e em uso prolongado de NPT, cenários onde se prevê maior relevância da rota intraluminal na fisiopatologia da ICSRC. Os resultados foram consistentemente positivos, com elevada magnitude de efeito (BRASIL, 2017c). Apesar da literatura escassa sobre a técnica de bloqueio em neonatos, estudiosos comprovaram sua eficácia nessa população (TAYLOR *et al.*, 2015).

A técnica de bloqueio consiste em instilar uma solução antibiótica de alta concentração no lúmen do CVC, preenchendo o espaço morto por um tempo de permanência pré-estabelecido, geralmente por 12 horas, sendo o volume do espaço morto fornecido pelo fabricante do dispositivo. Uma vez que a concentração antibiótica para erradicar o biofilme deve ser de 100 a 1.000 vezes maior que a concentração inibitória mínima (CHESSHYRE *et al.*, 2015; HOIBY *et al.*, 2015), para que os



antibióticos possam penetrar o biofilme, são necessárias altas concentrações do fármaco, 100 a 1.000 vezes maiores do que para o tratamento sistêmico, por um longo período de tempo (TAYLOR *et al.*, 2015; CIOFU *et al.*, 2017).

Soluções usadas para preencher o lúmen do CVC incluem o álcool 70%, o qual tem ação antimicrobiana e fibrinolítica e a solução salina heparinizada, que reduz os nutrientes essenciais para o crescimento bacteriano. Os antibióticos escolhidos são aqueles que seriam empiricamente eficazes contra os tipos mais comuns de microrganismos que causam a ICSRC, como a vancomicina, gentamicina, ciprofloxacino, amicacina, entre outros, sempre em combinação com anticoagulantes, como a heparina (CHESSHYRE *et al.*, 2015; HOIBY *et al.*, 2015).

De modo especial, o selamento do CVC com taurolidina tem se destacado na prevenção e no tratamento das ICSRC. Trata-se de um componente que exerce ação antibacteriana e antifúngica através de vários mecanismos distintos, assemelhando-se mais a um antisséptico do que a um antibiótico/antifúngico. Estudos recentes compararam a terapia de bloqueio contendo taurolidina com heparina em populações adultas e pediátricas com dispositivos de longa permanência. No geral, o uso da taurolidina reduziu o risco de ICSRC em quase 70% e foi extremamente bem tolerado. Outras propriedades importantes do produto referem-se à sua ação contra bactérias Gram negativas, ao menor potencial de toxicidade em relação ao etanol e que as falhas terapêuticas não parecem estar associadas ao desenvolvimento de resistência (BRASIL, 2017c).

A associação da terapia de bloqueio à antibioticoterapia sistêmica potencializa as chances de salvamento e ao mesmo tempo reduz as taxas de recorrência da ICSRC (CHESSHYRE *et al.*, 2015). Altas doses da terapia de bloqueio são reconhecidas por salvarem CVC infectados e muitos especialistas argumentam que esse tratamento tem muito mais custo benefício quando associado à administração de antibióticos sistêmicos (HU *et al.*, 2016; MACK; WESORICK; SEAGULL, 2016; DANSKI *et al.*, 2017).

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo de abordagem quantitativa, de natureza descritiva e documental, com delineamento transversal analítico.

#### 3.2 HIPÓTESE DO ESTUDO

Considerando a natureza associativa dos estudos transversais, a variável salvamento do CVC foi posicionada como dependente e a variável terapêutica antimicrobiana pelo cateter como variável independente, construindo assim as seguintes hipóteses:

H0: A terapêutica antimicrobiana não modifica a frequência de salvamento do CVC infectado e as características do RN e do dispositivo não apresentam poder preditivo para o salvamento;

H1: A terapêutica antimicrobiana eleva a prevalência de salvamento do CVC infectado e as características do RN e do dispositivo estão associadas a maior ou menor chance de salvamento do CVC.

#### 3.3 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

O estudo foi conduzido no Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Paraná e os dados coletados no Centro de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) e Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC – UFPR), no período entre novembro de 2016 a maio de 2018.

O CHC-UFPR é um hospital público federal, universitário, credenciado pelo Ministério da Educação para ofertar programas de Residência Médica em todas as grandes áreas da Medicina, bem como Residência Multiprofissional. Em sua Maternidade, reconhecida pelo gestor do Sistema Único de Saúde (SUS) como centro terciário de referência para assistência à gestação de alto risco para Curitiba e da região metropolitana, ocorrem cerca de 1.800 partos ao ano.

O Serviço de Neonatologia, que também é centro de referência no atendimento de recém-nascidos de alto risco dispunha, à época do estudo, de 41 leitos, assim distribuídos: 10 leitos de Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN -

tipo III, de acordo com a Portaria nº 930 do Ministério da Saúde, de 10 de maio de 2012 (BRASIL, 2012a); 10 leitos de Unidade de Cuidado Intermediário Neonatal Convencional (UCINCo); cinco leitos de Unidade de Cuidado Intermediário Neonatal Canguru (UCINCa) e 16 leitos de Alojamento Conjunto. Possui o título de “Hospital Amigo da Criança”, conferido pela Fundação das Nações Unidas para Infância (UNICEF) desde 1995 e é certificado pelo Ministério da Saúde como Centro de Referência Estadual do Método Canguru desde 2014.

### 3.4 POPULAÇÃO FONTE

Os pacientes cujos dados foram revisados estiveram internados na UTIN do CHC – UFPR, entre o período 2011 a 2017. Esta é a unidade destinada ao manejo de RN criticamente enfermos, instáveis e/ou com necessidades de terapêuticas invasivas, tais como implantação de CVC.

### 3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram considerados como critérios de inclusão para revisão dos prontuários episódios de ICS que:

- a) foram identificados em RN internados na UTIN do CHC-UFPR em uso de PICC ou de cateter central inserido por dissecação venosa (flebotomia);
- b) foram confirmados laboratorialmente, mediante resultado positivo de HMC para ENPC e relacionados a esses dispositivos, de acordo com os critérios previstos na literatura, conforme descrito a seguir;

Para este estudo, foi considerada a definição de ICSRC de acordo com a publicação da Anvisa do ano de 2017, a qual estabelece os Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde, módulo Neonatologia (BRASIL, 2017a):

✓ Pelo menos um dos seguintes sinais e sintomas sem outra causa não infecciosa reconhecida e sem relação com infecção em outro local: instabilidade térmica, bradicardia, apneia, intolerância alimentar, piora do desconforto respiratório, intolerância à glicose, instabilidade hemodinâmica, hipoatividade. E pelo menos um dos seguintes: microrganismos contaminantes comuns da pele em pelo menos duas HMC colhidas em dois locais diferentes, com intervalo máximo de 48 horas entre as coletas; ou ENPC cultivado em pelo menos uma HMC periférica de paciente com CVC.

### 3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Como critérios de exclusão foram considerados os episódios de ICS que:

- a) ocorreram em RN com CVC obtido por cateterismo umbilical;
- b) houve isolamento na HMC de germes Gram-negativos ou fungos (os quais, por desencadearem maior virulência e morbimortalidade, exigem a remoção imediata do CVC, não permitindo que o dispositivo seja “salvo”);
- c) ocorreram em RN com diagnóstico médico de imunodeficiência primária;
- d) apresentavam registros em prontuários ilegíveis, incompletos ou inconsistentes.

### 3.7 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Foram incluídos no estudo os prontuários de 136 RN internados na UTIN, de ambos os sexos, submetidos à inserção de PICC e dissecação venosa (flebotomia) para implantação de CVC.

### 3.8 AMOSTRA E TÉCNICAS DE AMOSTRAGEM

Todos os prontuários de RN elegíveis foram incluídos no estudo, não sendo excluído nenhum da amostra.

### 3.9 VARIÁVEIS DE ESTUDO

O instrumento elaborado para a coleta de dados compreendeu variáveis relacionadas ao paciente (sociodemográficas e clínicas) e variáveis referentes ao CVC.

As variáveis sociodemográficas e clínicas coletadas foram: diagnóstico médico, tipo de parto (vaginal ou cesáreo); infecção materna; causas de trabalho de parto; peso ao nascer; sexo; idade gestacional; tempo de internação; uso de NPT; jejum; antibioticoterapia; procedimentos invasivos prévios à inserção do CVC; presença dos sinais e sintomas clínicos de infecção (distermia, insaturação, intolerância alimentar, apneia, suporte ventilatório, alteração da glicemia, instabilidade hemodinâmica e bradicardia); hemograma infeccioso; PCR; óbito e se o mesmo esteve relacionado à ICSRC.

As variáveis referentes ao CVC compreenderam: tipo de CVC; número de lúmens; calibre; tempo de permanência do CVC; local da inserção; HMCC e HMCP; retirada por ICSRC; retirada por outros motivos; salvamento e esquema de antibióticos utilizados.

A variável salvamento do CVC foi o desfecho desta pesquisa. O salvamento consistiu na permanência do dispositivo intravenoso e, conseqüentemente, na administração de antibioticoterapia através do seu lúmen, quando a ICSRC foi confirmada. Para fins de comparação, os CVC que foram mantidos após a administração de antibióticos foram incluídos no grupo “com salvamento”. Os dispositivos retirados mesmo após a administração de antimicrobianos foram agrupados no grupo “sem salvamento”.

Considerando que a prevalência dos ENPC e suas suscetibilidades às drogas diferem em diversos ambientes hospitalares e regiões, cada UTIN possui um protocolo específico no qual se baseia para a escolha da terapia antimicrobiana.

Após consulta à CCIH e aos neonatologistas do CHC-UFPR sobre as terapias antimicrobianas de escolha para as ICSRC por ENPC nessa instituição, foram citados três esquemas de antibióticos, os quais foram utilizados com base no escalonamento antibiótico, inicialmente com oxacilina e amicacina, seguido de vancomicina e, conforme necessidade, a teicoplanina, conforme preconiza o protocolo de atendimento do Serviço.

A definição de prematuridade em relação à idade gestacional de nascimento foi estratificada de acordo com as diretrizes da Sociedade Brasileira de Pediatria (2017), que classifica:

- ✓ RNT: maior ou igual a 37 semanas;
- ✓ RNPT: menor que 37 semanas;
- ✓ RNPT extremo: menor que 28 semanas.

Em relação aos dados sobre infecção materna, foram considerados os registros sobre toxoplasmose, gonorreia, sífilis, varicela, rubéola, citomegalovírus, herpes, vírus da imunodeficiência humana (HIV, do inglês *Human Immunodeficiency Virus*), hepatite B, infecção do trato urinário, colonização pelo microrganismo *Streptococcus* do grupo B e corioamnionite. Sobre a amniorrexe prolongada, foi considerada para esta pesquisa a duração desse evento maior ou igual a 18 horas (BRASIL, 2017a). O uso de ventilação mecânica invasiva e não-invasiva, drenagem

torácica, cirurgias e cateterismo venoso e vesical foram pontuados como procedimentos invasivos.

Foi utilizado o escore hematológico de Rodwell para determinar se o hemograma era infeccioso ou não, considerando um ponto para cada uma das características abaixo, onde um escore maior ou igual a 3 foi classificado como sinal de infecção (BRASIL, 2017a):

- ✓ Leucocitose: acima de 21.000  $\geq$  48 horas;
- ✓ Leucopenia:  $\leq$  5000;
- ✓ Neutrofilia ou neutropenia;
- ✓ Elevação de neutrófilos imaturos;
- ✓ Índice neutrofílico aumentado;
- ✓ Razão dos neutrófilos imaturos sobre os segmentados  $\geq$  a 0,3;
- ✓ Alterações degenerativas nos neutrófilos com vacuolização e granulação tóxica;
- ✓ Plaquetopenia ( $< 150.000/\text{mm}^3$ ).

### 3.10 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

A lista dos potenciais fatores de risco foi identificada por meio de revisão de literatura.

Os dados de interesse foram obtidos inicialmente na CCIH com o intuito de selecionar os pacientes que desenvolveram algum tipo de infecção entre os anos de 2011 a 2017, visto que este setor executa diariamente a busca ativa de tais informações. Foram encontrados os seguintes tipos de infecção: ICS relacionada ao CVC comprovada laboratorialmente; ICS relacionada ao CVC sem comprovação laboratorial; ICS relacionada ao cateter umbilical venoso; ICS relacionada ao acesso venoso periférico; ICS sem foco; ICS de foco abdominal; sepse por infusão NPT contaminada; infecção de pele; enterocolite necrotizante; sepse precoce; onfalite; conjuntivite; pneumonia; bronqueolite; infecção pelo Vírus Sincicial Respiratório; candidíase oral e perineal; meningite; infecção do trato urinário; infecção de ferida operatória e infecção intra-abdominal. A confiabilidade dos dados acima coletados deu-se através de busca ativa diária e acompanhamento rigoroso de todas as infecções que ocorreram na UTIN, a qual foi realizada sistematicamente por uma única profissional durante muitos anos, enfermeira e especialista em CCIH.

Após serem aplicados os critérios de elegibilidade, a segunda etapa da coleta de dados aconteceu no SAME, nos meses de março, abril e maio de 2017, onde foram acessados os prontuários de 136 pacientes e todas as informações pertinentes foram transcritas para o instrumento de coleta de dados.

### 3.11 TABULAÇÃO E GERENCIAMENTO DE DADOS

Todos os dados foram coletados e registrados exclusivamente pelo pesquisador, imediatamente após coleta de dados dos prontuários médicos no instrumento de coleta de dados (Apêndice 1). Posteriormente foram digitados em planilha eletrônica, conferidos e exportados para o *software* de estatística *Statistic* (*Statsoft®*), propriedade do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente.

### 3.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As medidas de tendência central e de dispersão estão expressas em médias e desvio padrão (média  $\pm$  DP) para as variáveis contínuas de distribuição simétrica e em medianas, valores mínimo e máximo (mediana, mínimo – máximo) para as de distribuição assimétrica. As variáveis categóricas estão expressas por suas frequências absoluta e relativa.

A estimativa da diferença de variáveis contínuas de distribuição normal foi realizada pelo teste paramétrico, teste t de *Student*, enquanto que para variáveis de distribuição assimétrica, o teste não-paramétrico, teste de Mann-Whitney.

A estimativa de diferença entre variáveis categóricas foi realizada pelos testes qui-quadrado de Pearson com correção de Yates para tabelas de contingência do tipo 2 x 2 e qui-quadrado de Pearson para as demais tabelas.

A Curva de Kaplan-Meyer foi construída para estimar a probabilidade acumulada de salvamento do cateter de acordo com o tempo de ocorrência da infecção do mesmo.

O modelo de Regressão Logística Multivariada foi utilizado para identificar variáveis preditivas para o desfecho salvamento do cateter venoso.

Para todos os testes foi considerado um nível mínimo de significância de 5% e poder de teste mínimo de 90%.

### 3.13 ÉTICA EM PESQUISA

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do CHC-UFPR, conforme parecer consubstanciado número 1109398 de 09/04/2018, CAAE 61131416.1.0000.0096.

Considerou-se para o desenvolvimento da pesquisa a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, que aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos (BRASIL, 2012b). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi dispensado na pesquisa por tratar-se de um estudo retrospectivo com análise em prontuários.

### 3.14 FOMENTO PARA A PESQUISA, PROFISSIONAIS E SERVIÇOS ENVOLVIDOS

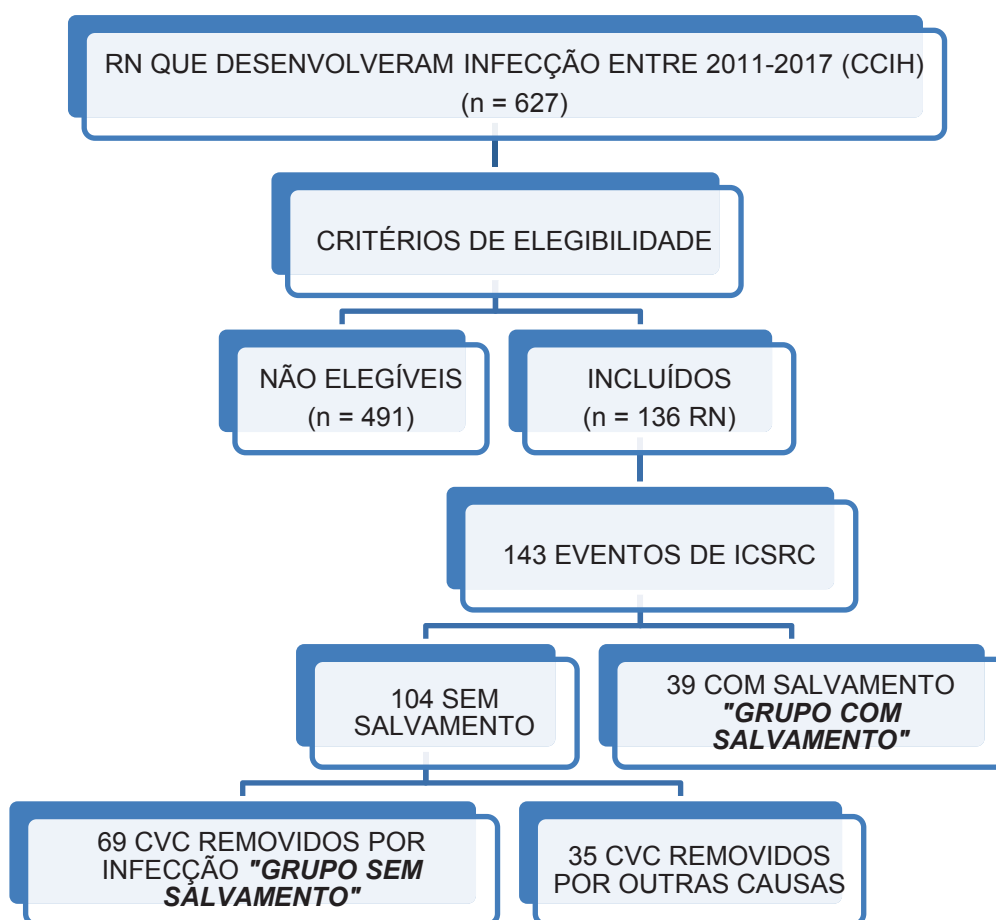
Esta pesquisa foi desenvolvida sem auxílio de agências de fomento, sendo financiada exclusivamente pelo pesquisador.



## 4 RESULTADOS

Constituíram a amostra 136 RN, nos quais foram estudados 143 eventos de ICS com uso de antibioticoterapia com objetivo de salvamento do CVC. Em sete RN foram registrados dois eventos. O fluxograma ilustra os eventos, conforme remoção ou não do CVC e de salvamento (Figura 1).

FIGURA 1 – EVENTOS DE INFECÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA RELACIONADA A CATETER CENTRAL E SELEÇÃO DA AMOSTRA



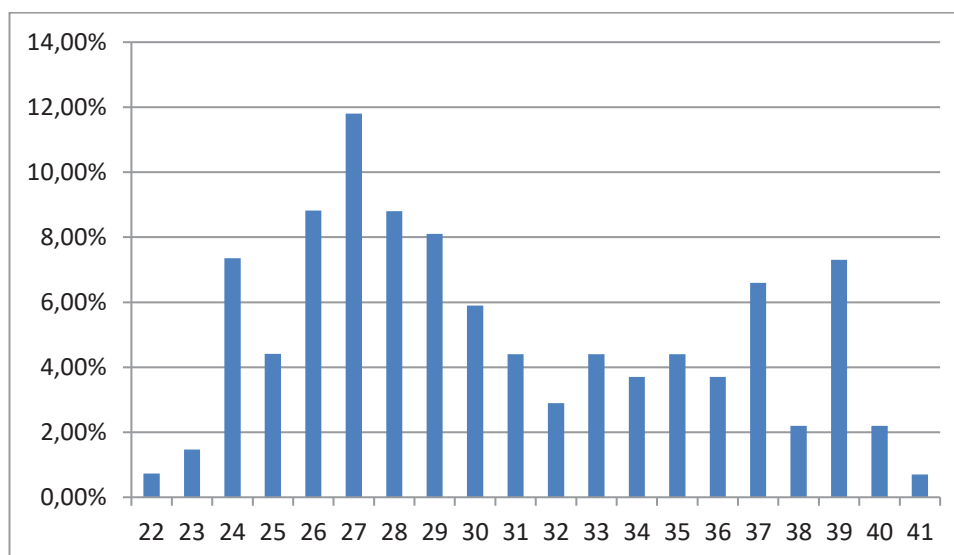
FONTE: O autor (2019)

### 4.1 CARACTERÍSTICAS DOS RECÉM-NASCIDOS

Setenta e quatro RN eram do sexo feminino (54,4%), 61 do sexo masculino (44,9%) e um RN com genitália ambígua (0,7%), com mediana de peso de nascimento de 1052,5 g, variando de 465,0 a 4325,0 g. A média de IG foi de  $30,6 \pm 5,0$  semanas,

variando de 22 a 41 semanas. Prematuridade foi observada em 110 casos (80,9%). O Gráfico 1 ilustra a distribuição da IG observada.

GRÁFICO 1 – DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DA IDADE GESTACIONAL -  
UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL – CHC/UFPR-2018



FONTE: O autor (2019)

NOTA: n = 136

Na Tabela 1 estão apresentadas as características perinatais dos RN. O parto foi cesáreo em 83 casos (61,0%). As principais causas de prematuridade foram doença hipertensiva específica da gestação (DHEG) (23,7%) e ruptura prolongada de membranas amnióticas (18,5%). Causas indeterminadas de nascimento prematuro não foram identificadas em 59 casos (43,7%).

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS PERINATAIS DOS  
RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS –  
UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA  
NEONATAL – CHC/UFPR-2011-2017

CARACTERÍSTICAS	n (%)
Parto cesáreo	83 (61,0%)
Causa de prematuridade	
Indeterminada	59 (43,7%)
Hipertensão Materna	32 (23,7%)
Amniorrexe prolongada	25 (18,5%)
Outras causas	20 (14,7%)
Infecção materna	31 (22,8%)
Gemelaridade	16 (11,8%)

FONTE: O autor (2019)

NOTA: n = 136

Malformações foram observadas em 38 RN (27,9%), sendo 20 deles RNT (52,6%) e Síndrome do Desconforto Respiratório em 34 casos (25,0%), todos em RNPT (Tabela 2).

TABELA 2 – PRINCIPAIS AFECÇÕES DOS RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS – UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL – CHC/UFPR-2011-2017

AFECÇÕES	n (%)
Malformações congênitas	38 (27,9%)
Síndrome do Desconforto Respiratório	34 (25,0%)
Pequeno para a idade gestacional	15 (11,0%)
Asfixia perinatal	11 (8,1%)
Cardiopatía congênita	8 (5,9%)
Icterícia	2 (1,5%)
Hipoglicemia	2 (1,5%)
Outros	4 (2,8%)

FONTE: O autor (2019)

NOTA: n = 136

A maior parte dos RN recebeu NPT (93,3%) e antibioticoterapia (93,4%) previamente ao tratamento para salvamento do cateter. Procedimentos invasivos prévios, tais como cirurgias, cateterismo umbilical, venoso e vesical, drenagem torácica, uso de ventilação mecânica foram observados em 60 RN (44,1%).

Dos 136 cateteres implantados, 120 foram PICC (88,2%), sendo 116 monolúmen (90,6%), de calibre 1,9 Fr (61,5%) ou 2 (18,9%) (Tabela 3).

TABELA 3 – CARACTERÍSTICAS DOS CATETERES IMPLANTADOS NOS RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS – UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL – CHC/UFPR-2011-2017

CARACTERÍSTICAS DOS CATETERES	n (%)
Tipo de CVC <sup>1</sup>	
PICC	120 (88,2%)
Flebotomia	16 (11,8%)
Lúmen <sup>2</sup>	
Mono	121 (84,6%)
Duplo	14 (9,8%)
Dados ignorados	8 (5,6%)
Calibre (Fr) <sup>2</sup>	
1	7 (4,9%)
1,9	88 (61,5%)
2	27 (18,9%)
3	4 (2,8%)
4	6 (4,2%)
Dados ignorados	11 (7,7%)

FONTE: O autor (2019)

NOTA: <sup>1</sup>n = 136 <sup>2</sup>n = 143 CVC = Cateter Venoso Central; PICC = Cateter Central de Inserção Periférica

O tempo de permanência do cateter foi, em mediana, de 18 dias, variando de 1 a 64 dias e a infecção do cateter ocorreu, em mediana, com 10,5 dias, variando de 2 a 39 dias.

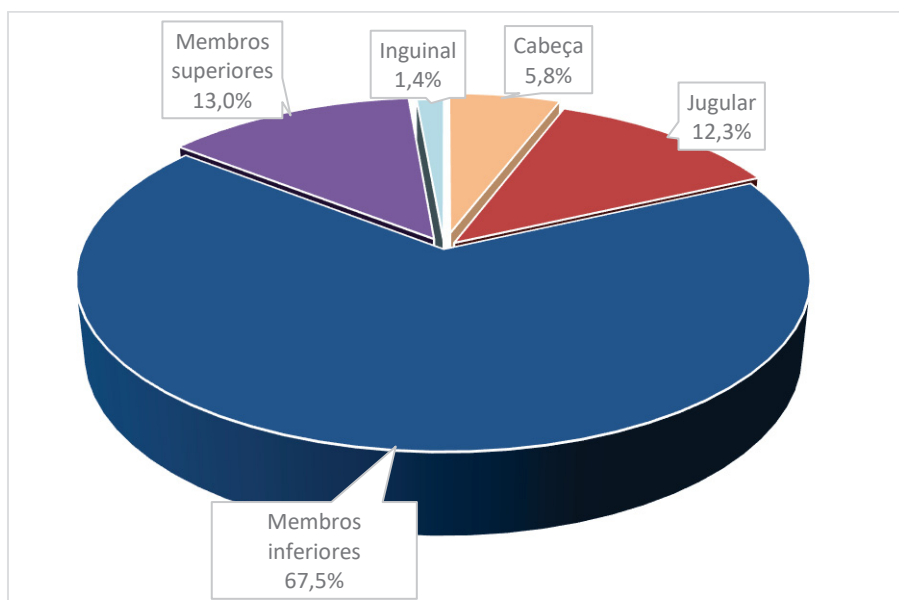
O tempo de internamento foi, em mediana, de 69 dias, variando de 4 a 200 dias. Dos 136 RN, 15 (11,0%) foram a óbito, sendo em 5 deles relacionado à ICSRC (3,7%).

#### 4.2 CARACTERÍSTICAS DOS EVENTOS DE IMPLANTAÇÃO DE CATETER NOS RECÉM-NASCIDOS

Entre os 136 RN, foram implantados 143 cateteres. O Gráfico 2 ilustra a distribuição do local de inserção.

Os principais sinais de infecção observados foram insaturação (41,2%), piora do desconforto respiratório (35,7%), intolerância alimentar (35,0%), distermia (34,5%), instabilidade hemodinâmica (26,6%) e apneia (23,8%) (Tabela 4).

GRÁFICO 2 – DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DE LOCAL DE INSERÇÃO DO CATETER NOS RECÉM-NASCIDOS



FONTE: O autor (2019)

NOTA: n = 143

TABELA 4 – PRINCIPAIS SINAIS DE INFECÇÃO NOS RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS – UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL – CHC/UFPR-2011-2017

SINAIS DE INFECÇÃO	n (%)
Insaturação	59 (41,2%)
Piora do desconforto respiratório	51 (35,7%)
Intolerância alimentar	50 (35,0%)
Distúrbio	49 (34,5%)
Instabilidade hemodinâmica	38 (26,6%)
Apneia	34 (23,8%)
Bradicardia	13 (9,1%)
Alteração glicemia	12 (8,4%)

FONTE: O autor (2019)

NOTA: n = 143

O hemograma indicou sinais de infecção em 126 casos (88,1%) e a PCR esteve aumentada em 108 (75,5%) dos eventos. Em todos os casos a HMC foi positiva, tendo somente HMCC positiva em 6 casos (4,2%), somente periférica em 81 (56,6%), em ambas em 56 casos (39,2%) (Tabela 5).

Dos 143 eventos de ICSRC, em 104 houve remoção do CVC (72,7%) e em 39 (27,3%) o CVC foi salvo. A principal causa de remoção foi a infecção (66,3%), seguida de extravasamento (12,5%), exteriorização (6,7%), obstrução (5,8%), óbito (5,8%) e quebra do cateter (2,9%) (Tabela 6).

TABELA 5 – EXAMES LABORATORIAIS NOS RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS – UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL – CHC/UFPR-2011-2017

EXAMES LABORATORIAIS	n (%)
Hemograma infeccioso	126 (88,1%)
PCR positiva	108 (75,5%)
Hemocultura periférica positiva	137 (95,8%)
Hemocultura central positiva	62 (43,3%)

FONTE: O autor (2019)

NOTA: n = 143      PCR = Proteína C Reativa

TABELA 6 – CAUSAS DE REMOÇÃO DOS CATETERES VENOSOS CENTRAIS NOS RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS – UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL – CHC/UFPR-2011-2017

CAUSAS	n (%)
Infecção	69 (66,3%)
Extravasamento	13 (12,5%)
Exteriorização	7 (6,7%)
Obstrução	6 (5,8%)
Óbito	6 (5,8%)
Quebra	3 (2,9%)

FONTE: O autor (2019)

NOTA: n = 143

#### 4.3 SALVAMENTO DO CATETER COM ANTIBIOTICOTERAPIA

Considerando os 143 de ICSRC, os pacientes foram divididos em dois grupos, de acordo com o salvamento ou não do CVC através da antibioticoterapia.

- Grupo com salvamento do CVC: GCS (n = 39)
- Grupo sem salvamento do CVC: GSS (n = 69)

Na Tabela 7 está apresentado o esquema terapêutico de salvamento utilizado, semelhante nos dois grupos de estudo ( $p = 0,81$ ).

TABELA 7 – ESQUEMA TERAPÊUTICO DE SALVAMENTO DE CATETER VENOSO CENTRAL NOS RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS – UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL – CHC/UFPR-2011-2017

Antibiótico	GSS (n = 69)	GCS (n = 39)
Oxacilina/Amicacina	19 (30,2%)	13 (33,3%)
Teicoplanina	25 (39,7%)	13 (33,3%)
Vancomicina	19 (30,2%)	13 (33,3%)

FONTE: O autor (2019)

NOTA: Teste qui-quadrado de Pearson:  $p = 0,81$  GSS = Grupo Sem Salvamento; GCS = Grupo Com Salvamento

GSS: nesta análise n = 63 por ausência de informação do esquema antimicrobiano

Na comparação entre os grupos, observou-se que, entre os eventos cujo salvamento não foi possível, houve maior frequência de HMCC positiva (60,9% vs 28,2%;  $p < 0,01$ ) e menor frequência de CVC duplo lúmen (7,6% vs 21,1%) com nível de significância limítrofe ( $p = 0,09$ ). O tempo de CVC foi, evidentemente, menor no GSS ( $p < 0,001$ ) (Tabela 8).

TABELA 8 – CARACTERÍSTICAS DOS GRUPOS COM E SEM SALVAMENTO DE CATETER  
- UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL – CHC/UFPR-2011-2017

CARACTERÍSTICAS	GSS (n = 69)	GCS (n = 39)	p
Idade gestacional (semanas)	30,4 ± 4,7	31,5 ± 5,7	0,24 <sup>1</sup>
Prematuridade	56 (81,2%)	28 (71,8%)	0,37 <sup>2</sup>
Peso de nascimento (g)	1100,0 (465-3655)	975,0 (510-3500)	0,88 <sup>3</sup>
Tempo de internamento (dias)	70 (15-200)	67 (23-169)	0,92 <sup>3</sup>
Uso de NPT	63 (94,0%)	35 (89,7%)	0,67 <sup>2</sup>
Antibiótico prévio	66 (95,6%)	34 (87,2%)	0,21 <sup>2</sup>
Procedimentos invasivos	27 (39,1%)	18 (46,1%)	0,61 <sup>2</sup>
CVC			
PICC	60 (87,0%)	32 (82,0%)	0,68 <sup>2</sup>
Flebotomia	9 (13,0%)	7 (17,9%)	
Número de vias			
Mono	61 (92,4%)	30 (78,9%)	0,09 <sup>2</sup>
Duplo	5 (7,6%)	8 (21,1%)	
Calibre (Fr)			
1-1,9	43 (67,2%)	24 (64,9%)	0,22 <sup>4</sup>
2	17 (26,6%)	7 (18,9%)	
3-4	4 (6,2%)	6 (16,2%)	
Tempo de CVC (dias)	16 (6-47)	24 (1-64)	< 0,001 <sup>3</sup>
Tempo infecção do cateter (dias)	11 (2-39)	10 (2-39)	0,36 <sup>3</sup>
Local da inserção			
Cabeça/jugular/MMSS	55 (83,6%)	33 (86,8%)	0,86 <sup>4</sup>
MMII/inguinal	11 (16,4%)	5 (13,2%)	
Hemocultura central positiva	42 (60,9%)	11 (28,2%)	< 0,01 <sup>2</sup>
Hemocultura periférica positiva	65 (94,2%)	37 (94,9%)	0,77 <sup>2</sup>

FONTE: O autor (2019)

NOTA: <sup>1</sup>Teste t de Student <sup>2</sup>Teste qui-quadrado de Pearson/Yates <sup>3</sup>Teste de Mann-Whitney

<sup>4</sup>Teste qui-quadrado de Pearson. MMSS = membros superiores; MMII = membros inferiores.

Casos sem informação: Tempo de infecção do cateter: 3 casos; Local de inserção: 5 casos;

Sem salvamento: 1 caso

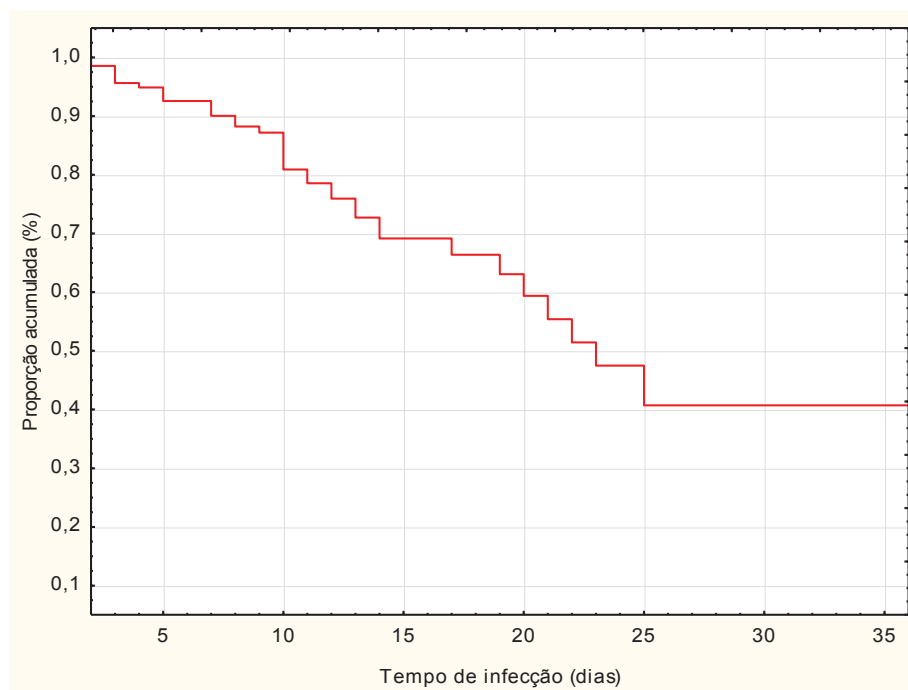


O Gráfico 3 ilustra a probabilidade de salvamento do cateter de acordo com o tempo em que ocorreu a infecção. A probabilidade de salvamento do cateter diminuiu expressivamente com infecções ocorrendo a partir de 15 dias de uso do CVC.

No modelo de Regressão Logística Multivariada, foram consideradas como variável dependente o salvamento de cateter e como variáveis independentes ou preditivas a idade gestacional, peso de nascimento, sexo, tempo de internação, uso de NPT, procedimentos invasivos prévios, tipo de CVC, calibre do cateter, local de inserção, o número de lúmens do cateter, tempo de CVC, esquema de antibioticoterapia e a presença de HMCC positiva.

Hemocultura central negativa elevou a chance de salvamento em 4 vezes (OR = 3,95, IC 95% = 1,69-9,25;  $p < 0,001$ ) e o cateter monolúmen a de não salvamento em 3 vezes (OR = 3,20, IC 95% = 0,88-11,57), com nível de significância limítrofe (Tabela 9).

GRÁFICO 3 – PROBABILIDADE DE PERMANÊNCIA DO ACESSO VENOSO DE ACORDO COM O MOMENTO DE INFECÇÃO DO CATETER



FONTE: O autor (2019)

NOTA: Curva de Kaplan-Meier

TABELA 9 – VARIÁVEIS PREDITIVAS PARA O SALVAMENTO DO CATETER NOS RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS – UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL – CHC/UFPR-2011-2017

VARIÁVEIS PREDITIVAS	OR	IC 95%	p
Idade Gestacional (semanas)	1,12	0,63-1,97	0,68
Peso de nascimento (g)	0,76	0,38-1,54	0,45
Sexo	1,88	0,79-4,46	0,14
Tempo de internação	0,94	0,58-1,52	0,82
NPT	0,64	0,09-4,17	0,64
Procedimentos invasivos prévios	1,06	0,35-3,23	0,90
Tipo de CVC (PICC/Flebotomia)	1,35	0,38-4,82	0,63
Calibre	0,84	0,34-2,11	0,72
Local de inserção	0,61	0,17-2,20	0,45
Cateter monolúmen	3,20	0,88-11,57	0,07
Esquema de antibioticoterapia	0,85	0,49-1,48	0,58
Hemocultura central negativa	3,95	1,69-9,25	< 0,001

FONTE: O autor (2019)

NOTA: Regressão Logística Multivariada:  $p < 0,001$

## 5 DISCUSSÃO

### 5.1 CARACTERÍSTICAS DOS RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS

Nesta pesquisa, a maioria dos RN foram categorizados como muito baixo peso, resultado que confirma essa variável como um fator de risco importante para a aquisição de ICSRC. Casner *et al.* (2014) concluíram que cada decréscimo no PN de 100 gramas foi associado a um aumento de 1,06 vezes de infecção do CVC. Autores que estudaram o risco de bacteremia associada a dispositivos intravasculares estratificados por PN apontaram que metade dessas infecções se produziram em neonatos com menos de 1.000 gramas, predispondo esses RN a um risco quase 5 vezes maior de ICSRC em comparação aos que nasceram com mais de 2.500 gramas (NERCELLES *et al.*, 2015). Resende *et al.* (2015) identificaram, em análise multivariada, que o PN inferior a 1.500 gramas quase triplicou a chance de ICSRC, tornando-se um fator de risco independente para tal desfecho. Da mesma forma, Medeiros *et al.* (2016), Costa *et al.* (2016), Sossolote *et al.* (2017) e Worth *et al.* (2018) também comprovaram esta forte associação.

A maioria dos cateteres que infectaram estavam inseridos em RNPT com idade gestacional (IG) ao nascimento entre 30 e 33 semanas. Casner *et al.* (2014) identificaram que para cada decréscimo na IG em uma semana, a chance de ICSRC quase duplicou. Greenberg *et al.* (2015) descreveram um risco significativamente maior de ICSRC em RNPT, quando foram comparados aos RNT. O aumento da IG foi revelado por Sanderson *et al.* (2017) como um fator de proteção contra à ICSRC.

A prevalência de prematuridade na amostra foi bastante elevada, o que demonstra a vulnerabilidade dos pré-termos a infecções. O dado apresentado está em concordância com publicações recentes (DHANERIA *et al.*, 2018; ROSADO *et al.*, 2018; FERREIRA *et al.*, 2018; WORTH *et al.*, 2018).

Além da prematuridade, a síndrome do desconforto respiratório (SDR) e as malformações foram os diagnósticos médicos mais prevalentes no grupo estudado. Silva, Aguiar e Gonçalves (2017) salientaram que os RNPT, além da deficiência imunológica característica da faixa etária, podem apresentar complicações clínicas como a persistência do canal arterial e a SDR, condições que atuam como coadjuvantes no risco de infecção, uma vez que levam à situação de hipoxemia e acidemia, propiciando a invasão microbiana e acentuando o quadro de imunodeficiência.

De modo específico, as malformações congênitas, principalmente aquelas que necessitam de intervenção cirúrgica, são diagnósticos clínicos que aumentam a chance de infecções, predispondo os RN a procedimentos frequentes, tempo de jejum prolongado, uso de NPT, antibióticos e dispositivos invasivos por muitos dias. Estudo brasileiro que pesquisou a ocorrência de infecção neonatal confirmada laboratorialmente em RN submetidos a procedimentos cirúrgicos concluiu que os prematuros expostos a cirurgias tiveram quase quatro vezes maior chance de ICS do que os RNT (ROMANELLI *et al.*, 2014). Pammi *et al.* (2014) comprovaram que a intervenção cirúrgica foi um fator de risco significativo para infecções neonatais, particularmente porque essa população requer com frequência CVC para infusão de NPT e medicamentos por maior tempo. Silva *et al.* (2015) também citaram que RN que desenvolveram infecção estavam mais expostos a procedimentos invasivos, dentre eles procedimentos cirúrgicos. Estudo coorte prospectivo de Padula *et al.* (2014) mostrou que metade dos RN foram submetidos à cirurgia antes de evoluírem com ICSRC, porcentagem similar também apresentou histórico de patologia gastrointestinal. Sossolote *et al.* (2017) apontaram maior proporção de RN com ICSRC que passaram por procedimentos cirúrgicos.

Neste estudo, a porcentagem de RN que receberam NPT foi bastante elevada. Romanelli *et al.* (2014) destacaram que o tempo de NPT foi o único fator de risco que permaneceu independentemente associado à infecção neonatal confirmada, ou seja, cada dia a mais de uso aumentou em 9% a chance de infecção. Chopra *et al.* (2014) descreveram em sua pesquisa que os RN que usaram PICC para infusão de NPT apresentaram maior risco de ICS comparado aos que utilizaram o CVC somente para a antibioticoterapia. Casner *et al.* (2014) identificaram que a administração de NPT foi um fator de risco independente de evolução da ICS, mesmo após a remoção do CVC infectado. Outros autores corroboram as informações supracitadas, afirmando que o uso de NPT na presença do CVC aumenta expressivamente o risco de ICSRC (RESENDE *et al.*, 2015; DUBBINK-VERHEIJ *et al.*, 2017).

Houve uma alta prevalência de RN que receberam antibioticoterapia previamente ao diagnóstico de ICSRC. Autores enfatizam que um número reduzido de infecções está diretamente relacionado com o uso restrito de agentes antimicrobianos (ROMANELLI *et al.*, 2016). Ramasethu *et al.* (2017) complementaram que o uso empírico de antibióticos resulta na modificação da microbiota do neonato,

consequentemente aumentando a colonização por bactérias patogênicas e predispondo à ICS em RNPT.

No presente estudo, o tempo de internação na UTIN não foi uma variável que demonstrou relevância para o desenvolvimento de infecção, contudo, achados de Ozkan *et al.* (2014) demonstraram que o internamento prolongado é um fator de risco chave, também identificado por Chopra *et al.* (2014) como um desencadeador de infecção relacionada ao CVC. Dhaneria *et al.* (2018) revelaram que para cada dia a mais de permanência na UTIN, o risco de ICSRC comprovada laboratorialmente aumenta em 6,6%.

Destacaram-se como indicadores clínicos de infecção a insaturação, necessidade de suporte ventilatório, intolerância alimentar, distermia, instabilidade hemodinâmica e apneia. Robinson *et al.* (2014) observaram que quase toda a sua amostra apresentou hipertermia relacionada à ICSRC. Apneia e hipotensão foram os sinais mais fortemente associados à ICS na análise multivariada de Padula *et al.* (2014). Os mesmos autores ainda destacaram que a apneia teve relação significativa com a positividade das hemoculturas. Resultados de Rosado *et al.* (2018) confirmaram que a apneia e hipotensão podem ser sinais clínicos úteis para direcionar a conduta de investigação de sepse. A apneia foi uma das variáveis envolvidas na remoção do CVC por ICSRC, conforme concluíram Costa *et al.* (2016). Uma metanálise que projetou modelos de previsão para ICSRC confirmadas laboratorialmente indicou que a hipoatividade e o moteamento de pele foram sinais clínicos mais preditivos para infecção. Da mesma forma, a perfusão periférica diminuída foi um forte preditor para hemocultura positiva, além da taquipneia e cianose estarem estreitamente relacionadas com infecções severas (VERSTRAETE *et al.*, 2015). Nos achados de Hsu *et al.* (2015), a persistência da bacteremia esteve associada à longa duração da intolerância alimentar.

Em relação aos exames laboratoriais auxiliares no diagnóstico de ICSRC, na grande maioria dos eventos, o HMG apresentou-se infeccioso e a PCR esteve positiva. De acordo com o estudo de El-Din *et al.* (2015), entre todos os neonatos admitidos com suspeita de infecção, a taxa de positividade da PCR foi de 85,3% e a contagem de células brancas apresentou anormalidades em 66,8% dos casos. O perfil laboratorial de RN com ICSRC de Sossolote *et al.* (2017) mostrou leucocitose em 57,5% dos casos e PCR positiva em 80% das coletas.

## 5.2 CARACTERÍSTICAS DOS CATETERES VENOSOS CENTRAIS INSERIDOS

O uso do PICC predominou sobre a flebotomia, provavelmente porque, historicamente, os primeiros foram percebidos como dispositivos que apresentavam menor risco de ICS em relação aos CVC cirúrgicos, fator que pode ter contribuído para o seu uso em expansão. No que diz respeito às complicações infecciosas, as principais hipóteses que justificam a preferência do uso do PICC em detrimento da flebotomia incluem: menor densidade bacteriana na pele sobre o braço e a relativa facilidade de cuidados no local da inserção comparado ao pescoço e virilha (CHOPRA *et al.*, 2014). Comparado com o CVC tradicional, o PICC ainda oferece inserção econômica e conveniente por equipe de enfermagem especializada à beira leito, dispensando a necessidade de cirurgião pediátrico e transferência do RN ao centro cirúrgico (CHOPRA *et al.*, 2015). Observa-se também que a flebotomia tem sido a última escolha para a terapia intravenosa, uma vez que a dissecação do vaso sanguíneo gera a inutilidade da veia pelo resto da vida.

No que se refere ao número de vias, prevaleceu a inserção do CVC monolúmen. Sabe-se que, quanto maior o número de lúmens em um dispositivo intravenoso, maior a chance de ICSRC (ROBINSON *et al.*, 2014). Chopra *et al.* (2014) concluíram que o aumento de lúmens no cateter não só potencializa o risco para ICS como também acelera o seu desenvolvimento. A análise multivariada de Costa *et al.* (2016) mostrou que o uso de CVC de duas vias esteve associado à remoção do dispositivo por ICSRC. Na amostra aqui estudada, o cateter monolúmen aumentou em 3 vezes a chance de não salvamento do dispositivo. Dos 91 casos em que se utilizou cateter monolúmen, o não salvamento ocorreu em 61 deles (67,0%), enquanto dos 13 casos de utilização do cateter duplo lúmen, o não salvamento ocorreu em 5 (38,5%). Embora a prevalência de salvamento tenha sido maior entre os eventos de cateter monolúmen, a diferença não foi estatisticamente significativa, possivelmente por erro do tipo II associado ao pequeno número de casos de eventos com cateter duplo lúmen. Além disso, existe a dificuldade em identificar e tratar ICSRC em CVC duplo lúmen, já que as vias do dispositivo raramente refluem para a coleta de HMC e a administração do antibiótico ocorre alternadamente entre elas. Dessa forma, a identificação do lúmen com biofilme receberia exclusivamente a terapia com antimicrobianos, elevando a chance de salvamento do dispositivo.

Evidentemente, após a análise multivariada, concluiu-se que o tempo de CVC foi menor no GSS. Tal resultado já era esperado neste grupo, considerando que o não salvamento remeteu à retirada do dispositivo por infecção.

Foi demonstrado que a probabilidade de salvamento do CVC diminuiu consideravelmente com as ICSRC diagnosticadas a partir de 15 dias de uso do cateter. Esse dado expressivo está relacionado diretamente com a formação do biofilme em um cateter utilizado por mais de 48 horas. Dispositivos que permanecem por até 10 dias apresentam formação de biofilme predominantemente na superfície externa do CVC, enquanto os cateteres de longa duração apresentam maior concentração de bactéria inoculada internamente (TAYLOR *et al.*, 2015). Experimentos *in vitro* demonstraram que um biofilme jovem pode ser facilmente erradicado com antibioticoterapia comparado ao biofilme maduro (WU *et al.*, 2015). Reynolds, Tierney e Klein (2015) também descreveram que a formação biofilme aumenta com o tempo de CVC. Ainda em relação a este resultado, também é pertinente considerar que a probabilidade do RN continuar precisando de um CVC é menor após 15 dias de tratamento. A maior instabilidade clínica e necessidade de terapêuticas infusionais múltiplas é mais frequente nas primeiras semanas de vida. Assim, é possível que a maior estabilidade clínica e a menor necessidade de terapia endovenosa tenham influenciado na decisão de salvamento do cateter, uma vez que tal dispositivo pode não ser mais essencial para o tratamento do RN.

Quando os cateteres são mantidos por longos períodos, a manipulação do *hub* é a causa mais provável de influxo de microrganismos para a corrente sanguínea através da rota intraluminal (GUPTA *et al.*, 2018). Hu *et al.* (2016) demonstraram que a probabilidade de salvamento de CVC por meio da infusão de antibióticos foi de 27% para aqueles que permaneceram por 100 dias, sugerindo que nos pacientes que utilizaram o cateter por mais de 80 dias, o uso de antimicrobianos foi mais dispendioso do que uma nova inserção imediata. Dhaneria *et al.* (2018) comprovaram que para cada dia a mais de uso de terapia intravenosa, a chance de ICSRC aumentou em 12%. Resultados de Furuichi e Miyairi (2016) indicaram que o atraso na remoção de CVC aumentou a chance de ICSRC em mais de cinco vezes. O maior tempo de permanência do CVC também esteve associado à ICS nos estudos de Costa *et al.* (2016) e Casner *et al.* (2014).

Não existe um tempo ideal de permanência dos CVC. A *Infusion Nurses Society* (2016) cita que a remoção não deve ser baseada unicamente no tempo de



uso. A permanência ideal para acessos centrais em RN é desconhecida. Tempos de permanência mais prolongados favorecem maior exposição a bactérias cumulativamente, mas não está claro se o risco diário de infecção aumenta com o tempo (GREENBERG *et al.*, 2015; LITZ *et al.*, 2018). Todavia, recomenda-se atualmente que a avaliação da necessidade de permanência do CVC deve ser diária e que o mesmo deve ser descontinuado ao término da terapia endovenosa proposta (BRASIL, 2017c; GORDON; GREENHALGH; McGUIRE, 2018).

No presente estudo, a ICS ocorreu, aproximadamente, com 10 dias de uso de CVC, dado divergente encontrado na literatura internacional, a qual descreve que esses dispositivos têm infectado mais tardiamente. Pode-se inferir que tal resultado tem relação direta com os processos de trabalho, no que tange a unidades superlotadas e carência de equipe assistencial adequada. Também pode estar relacionada à baixa adesão pelos profissionais de saúde aos protocolos de manutenção de CVC. Revisão integrativa sobre os fatores de risco para ICSRC em população neonatal selecionou 14 artigos sobre a temática, dentre eles, apenas 4 nacionais. Para cateteres de longa permanência, a incidência de infecção foi significativamente maior nas semanas sete e nove em comparação com a primeira semana após a inserção (ROSADO *et al.*, 2018). Autores norte-americanos descreveram que a ICS ocorreu após uma mediana de 58 dias do cateterismo venoso (CHAFTARI *et al.*, 2018). O tempo médio de infecção do CVC desde a sua instalação até a HMC positiva foi de 59,7 dias no estudo de Corkum *et al.* (2017).

Embora o método *bundles* tenha sua eficácia cada vez mais sustentada por diversos estudos, deve-se salientar que o envolvimento de toda a equipe multiprofissional é a condição essencial para o sucesso das ações e melhoria da qualidade da assistência. Entretanto, a cultura da utilização de evidência para guiar a prática ainda precisa ser estimulada (CURAN; ROSSETO, 2017). Autores brasileiros estudaram o comportamento dos profissionais da equipe de terapia intensiva neonatal segundo os itens propostos em *bundles* de inserção de CVC. Os mesmos concluíram que, em relação ao conhecimento geral sobre o *bundle* de CVC, a maioria dos profissionais de saúde reportaram conhecimento moderado. Destacou-se que ainda a maioria da equipe apresentando o vínculo estatutário e com tempo de atuação na unidade superior a oito anos, isso não garantiu o conhecimento acerca de uma temática tão relevante. As principais fragilidades constatadas foram: quanto à inserção, a maioria dos profissionais não utilizava a solução adequada para a

degermação da pele e não aguardava o tempo de espera de dois minutos para a ação do antisséptico; sobre a manutenção do CVC, os profissionais reportaram maior déficit na realização da antisepsia dos conectores antes da manipulação do dispositivo. Tais resultados mostram a necessidade de investimento em capacitação continuada da equipe visando a uma assistência mais segura, mais qualificada e pautada nos princípios da segurança do paciente. É relevante destacar que intervenções educativas permanentes têm sido comprovadamente eficazes para a adesão às boas práticas instituídas e a redução das taxas de infecção (MANZO *et al.*, 2018).

Estudo realizado em duas Unidades de Terapia Intensiva (uma neonatal com 20 leitos e outra pediátrica com 10 leitos) de um hospital de grande porte em Belo Horizonte constatou que muitos profissionais apresentam resistência à realização da higienização das mãos. Foi observado ainda que a antisepsia do sítio de inserção antes da punção não foi realizada em aproximadamente 25% dos procedimentos. Apesar da capacitação prévia de todos os profissionais das unidades pesquisadas e as medidas preconizadas terem sido baseadas em diretrizes internacionais, os autores demonstraram que houve ruptura em alguma etapa do processo de inserção do CVC na maior parte dos procedimentos. Uma possível explicação para esse achado é a grande rotatividade de profissionais nas unidades pesquisadas, além da sobrecarga de tarefas e acúmulo de vínculos profissionais, fator que expõe os profissionais a jornadas de trabalho prolongadas, que comprometem a qualidade da assistência prestada (ARAÚJO *et al.*, 2017).

Com relação ao local de inserção, ocorreram mais cateterismos em membros superiores, dado concordante com outros estudos (COSTA *et al.*, 2016; YU *et al.*, 2018; GUPTA *et al.*, 2018). As medidas de prevenção de IRAS emitidas pela Anvisa recomendam que a inserção do PICC idealmente deve ser realizada nas veias basilica, cefálica e braquial (BRASIL, 2017c). As veias femorais foram os sítios de inserção menos escolhidos, visto que a literatura já identificou como fator de risco a punção nesses locais (COSTA *et al.*, 2016). Segundo autores, a taxa de infecção tem maior incidência quando se elege a via inguinal para o cateterismo (SILVA *et al.*, 2016; DANSKI *et al.*, 2017; BRASIL, 2017c). Coorte retrospectiva com neonatos apresentou como fator de risco o local da inserção em femoral, quase duplicando a chance de ICSRC em comparação aos cateteres não femorais (ROSADO *et al.*, 2018).

Além da retirada do CVC por infecção, outras causas de remoção não eletiva foram observadas nessa pesquisa, como extravasamento, exteriorização, obstrução,

quebra do dispositivo e óbito. A despeito de todas as vantagens oferecidas pelo PICC, esses cateteres estão associados com várias complicações, como oclusão, trombose, fratura, migração e deslocamento, sendo que as taxas de remoção não eletiva variam entre 2,9-20,8%. Estudiosos encontraram uma prevalência de 9,3% de complicações relacionadas ao PICC, incluindo oclusão, extravasamento e quebra (YU *et al.*, 2018; GUPTA *et al.*, 2018). Corkum *et al.* (2017) identificaram que a presença de trombo associado à linha central foi um fator preditivo para a falha no salvamento do CVC. Estudos apontam que a maior parte das obstruções de PICC é do tipo trombótica e decorre da disposição de fibrina no interior e/ou ao redor da ponta do cateter, com possível evolução para complicações secundárias graves, como infecção (PEDREIRA, 2015).

No presente estudo, poucos óbitos estiveram relacionados à ICSRC, sugerindo, como descrito na literatura, que as infecções por ENPC não representam impacto relevante sobre a mortalidade em neonatos. Enquanto a grande maioria das infecções por ENPC é caracterizada por um curso subagudo ou mesmo um quadro crônico, infecções agressivas, graves e/ou letais raramente têm sido reportadas (FURUICHI; MIYAIRI, 2016; HITZENBICHLER *et al.*, 2017). A literatura refere que a mortalidade associada aos ENPC não ultrapassa 1%, sendo que os óbitos fulminantes ocorreram em pacientes com outras comorbidades e quando a hemocultura havia positivado para mais de um microrganismo, sugerindo contaminação (ROMANELLI *et al.*, 2016).

Ozkan *et al.* (2014) identificaram que, apesar dos ENPC terem sido o principal agente causador das infecções tardias em RN, a mortalidade foi primeiramente associada a outros patógenos. Espécies isoladas por Obiero *et al.* (2017) desencadearam um quadro clínico significativo, mas não foram responsáveis por nenhum episódio de morte. Sossolote *et al.* (2017) atribuíram maior letalidade às ICS por fungos, bactérias Gram negativas e, por último, as Gram positivas, com menor participação dos ENPC. Embora sejam reconhecidos como microrganismos de baixa virulência, em RNPT extremos foram relatados casos fatais, representando uma taxa de mortalidade acima de 10,2% (DONG; SPEER, 2014).

A positividade da HMCP foi bastante elevada em comparação à HMCC. Essa diferença pode ser interpretada com base na dificuldade em obter amostras de sangue dos CVC em neonatologia, uma vez que possuem calibres muito finos e, na maioria das vezes, os dispositivos não apresentam refluxo sanguíneo (FERREIRA *et al.*,

2018). Dessa maneira, a coleta periférica prevalece sobre a central para a investigação de ICSRC. A HMCP foi positiva em 45,2% dos RN sépticos, de acordo com Verma *et al.* (2015). Em todos os casos de infecções neonatais tardias, Resende *et al.* (2015) encontraram positividade em 76,9% das culturas periféricas.

Também foi constatado que o crescimento bacteriano na HMCC aumentou em 4 vezes a chance de não salvamento. Um estudo que abordou as variáveis associadas à ICSRC em RN de alto risco indicou que o final do tratamento foi o principal motivo para a retirada do PICC, em cerca de 63% dos casos. Desses, 100% não apresentaram HMCC positiva (RANGEL *et al.*, 2014). Mais do que a periférica, a HMCC é considerada padrão ouro no diagnóstico da ICSRC, visto que a concentração de bactérias no interior do dispositivo é muito maior do que no sangue (KUMAR *et al.*, 2014; DELEERS *et al.*, 2016). Uma vez positiva, a cultura central é um indicador mandatório de remoção do CVC, mesmo nos casos de microrganismos menos virulentos, como os ENPC. No cenário da Neonatologia, a remoção do CVC associada à HMCC positiva é uma conduta quase que pragmática, considerando a imaturidade imunológica dos RN, principalmente os prematuros.

### 5.3 PREVALÊNCIA DE SALVAMENTO COM A ADMINISTRAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS

Apesar de nenhum esquema terapêutico ter sido significativamente mais efetivo do que outro para o salvamento dos cateteres, a resistência à meticilina é cada vez mais comum nas unidades neonatais (MEERAH; JAGATHEESWARY, 2018). Em uma UTIN com alta prevalência de ENPC, houve uma redução significativa do uso da vancomicina para o tratamento de IRAS num período de três anos, ao passo que um aumento expressivo do uso de oxacilina foi observado. Em outras palavras, após padronizar-se o tratamento empírico inicial das infecções por ENPC com oxacilina, houve um crescimento de infecções relacionadas a esses patógenos, dado que corrobora o problema da resistência bacteriana aos beta-lactâmicos. El-Din *et al.* (2015) identificaram que todas as espécies de ENPC isoladas em sua amostra mostraram alta resistência à oxacilina, em contrapartida, todas eram sensíveis à vancomicina. Os resultados de Valencia-Rey (2015) sugeriram que, recentemente, os ENPC estão mais suscetíveis à vancomicina em comparação à oxacilina. Nos estudos de Tomar *et al.* (2015) e Cheng *et al.* (2015), grande parte das espécies isoladas eram resistentes à meticilina e todos os ENPC foram sensíveis à vancomicina e

teicoplanina. O consumo de aminoglicosídeos expresso em dose diária para o tratamento de ICS por Gram positivos foi duas vezes maior, como concluíram Rozanska *et al.* (2017).

O número de CVC retidos que puderam ser salvos efetivamente com antimicrobianos foi baixo nesse estudo, correspondendo a menos de 30%. Entretanto, pesquisadores conseguiram reter 60% dos CVC tratados, sendo que em mais de um terço destes a ICSRC era polimicrobiana; para aquelas causadas por um único microrganismo Gram positivo, o cateter foi salvo em dez dos doze episódios (ROBINSON *et al.*, 2014). Corkum *et al.* (2017) obtiveram êxito no salvamento em 56 dos 59 CVC infectados por *Estafilococos aureus*, utilizando apenas a antibioticoterapia sistêmica como forma de tratamento desses dispositivos.

Embora haja resistência à oxacilina em muitas unidades neonatais, a administração desse fármaco associado à amicacina foi efetiva para salvar o CVC em 13 casos de ICSRC. Estudo prospectivo conduzido em uma UTIN de Belo Horizonte com neonatos em risco de sepse tardia concluiu que não houve piora dos resultados em RN ao usarem beta lactâmicos antiestafilocócicos para tratar a infecção, considerando que as taxas de mortalidade e morbidez relacionadas a infecções por ENPC não aumentaram, corroborando que o uso da oxacilina pode ser recomendada na sepse neonatal tardia (ROMANELLI *et al.*, 2016). Bentlin, Rugolo e Ferrari (2015) estudaram as práticas relacionadas à sepse tardia em 16 centros da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais. Concluíram que uma das características do centro com menor incidência de infecção foi a administração empírica de oxacilina e aminoglicosídeo.

A frequência de óbito na amostra estudada foi baixa, bem como os casos associados à ICSRC. Diante disso, é possível inferir que a tentativa de salvamento dos CVC infectados não aumentou o risco de mortalidade entre os RN. Embora os ENPC sejam considerados microrganismos responsáveis por infecções em RN, apresentam evolução insidiosa e baixa morbimortalidade (ROMANELLI *et al.*, 2016).

No que tange à segurança do paciente, não foi possível comprovar se a terapia de salvamento é um itinerário terapêutico seguro nos casos de ICSRC na população neonatal, já que os RN não foram acompanhados após o tratamento do dispositivo. Um estudo que realizou o seguimento de neonatos após a remoção de CVC infectados observou os seguintes aspectos: a evolução/recidiva da infecção, tempo de uso de antimicrobianos, necessidade de novo cateterismo venoso central e,

caso o mesmo fosse necessário, o tempo de uso do novo CVC. Foi notado que os RN que desenvolveram ICSRC nos primeiros dias de uso de PICC estiveram mais vulneráveis a um novo cateterismo, apresentaram um segundo episódio de ICS, pelo menos, 6 dias após a remoção do dispositivo infectado e precisaram ser expostos a mais tempo de antibioticoterapia comparado à primeira infecção (GARLAND *et al.*, 2017).

Esta pesquisa apresentou limitações. As informações relativas a tempos passados são, muitas vezes, obtidas indiretamente e dependem da memória e dos interesses peculiares do pesquisador em relação ao tema de investigado. Por isso, a coleta de dados retrospectiva não permite ao pesquisador obter informações detalhadas sobre o assunto pesquisado e, muitas vezes, as variáveis estudadas não constam no prontuário do paciente, dificultando a análise estatística e a relevância do tema abordado.

Estudos que estimam a prevalência também apresentam dificuldade em separar causa e efeito devido à ausência do fator tempo, conseqüentemente, perdem o poder de inferência causal.

Além da dificuldade de análise dos dados devido à coleta retrospectiva, a ausência de um protocolo bem desenhado na instituição sobre o tratamento de CVC infectados não permite afirmar que os dispositivos retirados realmente não poderiam ter sido salvos mediante o tratamento com antimicrobianos. A falta de padronização das condutas relacionada ao salvamento pode ter induzido cada profissional a agir de maneira diferenciada frente ao diagnóstico de ICSRC: enquanto uma equipe manteve o CVC e iniciou a terapia de salvamento, outros profissionais podem ter concluído que a retirada do cateter seria a melhor forma de tratamento da infecção, justamente por não haver um consenso pré-estabelecido na unidade guiando as condutas uniformemente. Essa limitação provavelmente só poderia ser respondida por meio de um estudo prospectivo, estabelecendo previamente os critérios para o salvamento e, em seguida, avaliando os desfechos dos CVC frente à terapia antimicrobiana, principalmente em relação à sua eficácia e segurança. Nesta pesquisa, o critério utilizado para considerar a falha na terapia de salvamento foi somente a retirada do CVC. Em alguns eventos, o escalonamento da antibioticoterapia foi entendido como tentativa de insistir no salvamento, mas como não existe um protocolo definido, em muitos casos observou-se a retirada do cateter mediante a falha após o esquema terapêutico inicial.



Outro fator limitante desse estudo foi o tamanho amostral dos CVC mono e duplo lúmen, resultando no erro do tipo 2. Por mais que a análise multivariada tenha demonstrado menor probabilidade de salvamento dos CVC monolúmen, não é possível inferir que isso realmente aconteceu, pois a frequência de dispositivos de única via foi muito superior. Aliado a isso, existe uma diferença prática na terapia de salvamento em CVC duplo lúmen, associada à dificuldade de identificação da via infectada, levando à equipe a administrar o antibiótico alternadamente entre os lúmens, resultando em subtratamento quando comparado ao CVC monolúmen.

Durante o desenvolvimento desta pesquisa, foram identificadas outras questões importantes que podem inovar o manejo das ICSRC. A literatura, principalmente a internacional, demonstra a eficácia da terapia de bloqueio para tratar as ICSRC, sendo utilizada como coadjuvante à antibioticoterapia convencional. Tal opção terapêutica raramente tem sido utilizada nas unidades neonatais brasileiras, tamanha a escassez de referências bibliográficas nacionais e com base nos relatos diários de neonatologistas. Todavia, essa nova modalidade de tratamento pode ser promissora para o salvamento de cateteres infectados, principalmente em UTIN, onde a manutenção de acessos vasculares é fundamental para a sobrevivência dos RN, os quais normalmente possuem histórico de difícil acesso à rede venosa.

Outra perspectiva futura de grande relevância clínica refere-se à TDP entre as HMC central e periférica. Atualmente, a metodologia utilizada para o diagnóstico das ICSRC é a cultura da ponta do cateter associada à HMCP, considerado um método invasivo, já que requer a remoção do dispositivo intravenoso. Entretanto, a TDP apresenta a vantagem de não ser necessária a remoção do CVC para se fazer o diagnóstico, pois as coletas das hemoculturas são realizadas com o dispositivo em funcionamento. Um método diagnóstico não invasivo é sempre mais proveitoso, já que poupa a retirada do CVC em casos suspeitos que forem negativos.

A literatura tem descrito novos métodos diagnósticos para as ICSRC com o auxílio da genética (van den BRAND *et al.*, 2018). Considerando que, inicialmente, os sinais e sintomas são sutis e inespecíficos, além da vulnerabilidade dos RN a infecções, a coleta de HMC como padrão ouro no diagnóstico também apresenta fragilidades. Se não houver suspeita de infecção e subsequente coleta, intervenções em tempo hábil podem não ocorrer, aumentando a mortalidade em neonatos, que também não usufruem de um sistema imunológico de alta performance. Além disso, mesmo se houver a coleta da HMC, usualmente a mesma requer um dia de incubação.



Um dos exemplos de detecção precoce da ICSRC é a “PCR em tempo real”. Pesquisadores já tem conduzido vários estudos utilizando este exame, demonstrando que o uso de uma PCR Gram específica tem impedido que infecções por Gram negativos evoluam para quadros mais graves (van den BRAND *et al.*, 2018). Outra vantagem da PCR em tempo real é que permite mensurar a quantidade de DNA bacteriano presente na amostra, sabendo-se ainda que a quantidade desse DNA está intrinsecamente relacionada à presença e gravidade da infecção (van den BRAND *et al.*, 2018). De acordo com Buehler *et al.* (2016), testes moleculares rápidos melhoram a pontualidade da terapia direcionada às ICS e têm demonstrado redução significativa da mortalidade.

Cabe ainda ressaltar que o emprego da vancocinemia é de grande relevância no combate às infecções por estafilococos resistentes à oxacilina. Estudo experimental com 30 RN diagnosticados com infecção por *Estafilococos aureus* e ENPC mostrou que a análise dos níveis séricos no vale de vancomicina estava fora dos alvos propostos em 60% dos pacientes, sendo que destes, 13,64% estavam abaixo do esperado. Os pesquisadores deste estudo advertem que níveis séricos abaixo dos níveis terapêuticos causam grande preocupação, pois há demora do tratamento da infecção. O procedimento de espera para a dose no vale ficar adequada promove evolução do quadro de infecção do RN. Advertem também que o monitoramento dos níveis séricos deveria ser realizado em todos os hospitais, pois a infecção tornou-se um grande problema de saúde pública, uma vez que é a principal causa de óbito dos RN no mundo todo (OKASAKI; CARVALHO; CECCON, 2018).

Por fim, embora tenha sido encontrada uma prevalência estatisticamente baixa de salvamento neste estudo, é preciso ressaltar que essa modalidade terapêutica colaborou com a resolução da ICSRC em 39 eventos. O valor computado como baixo representou, agora não numericamente, a permanência do dispositivo infectado e, conseqüentemente, poupou muitos RN a serem submetidos a mais procedimentos invasivos, dolorosos e estressantes. Tal desfecho, principalmente na prática clínica das UTIN, não pode deixar de ser valorizado.

Este estudo também demonstra a necessidade de outras pesquisas de cunho prospectivo, em que o pesquisador possa acompanhar com maior precisão quais variáveis possam estar melhor relacionadas ao salvamento de CVC infectados.

## **6 CONCLUSÃO**

O uso da antibioticoterapia no tratamento de ICSRC resultou em baixa prevalência de salvamento dos CVC infectados.

A probabilidade de salvamento do CVC mostrou-se associada às variáveis do dispositivo venoso, sendo menor quando o tempo de permanência do cateter foi superior a 15 dias e quando se observou a positividade da HMCC.

## REFERÊNCIAS

- Araújo FL, Manzo BF, Costa ACL, Corrêa AR, Marcatto JO, Simão DAS. Adesão ao *bundle* de inserção de cateter venoso central em unidades neonatais e pediátricas. *Rev Esc Enferm USP*. 2017;51(e03269):1-7.
- Basaranoglu ST, Karadag-Oncel E, Aykac K, Ozsurekci Y, Aycan AE, Cengiz AB, et al. Presepsin: A new marker of catheter related blood stream infections in pediatric patients. *J Infect Chemother*. 2018;24(1):25-30.
- Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-Negative Staphylococci. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(4):870-926.
- Bentlin MR, Rugolo LMSS, Ferrari LSL. Practices related to late-onset sepsis in very low-birth weight preterm infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(2):168-74.
- Bhamare SB, Karmarkar A, Iyer V, Bhardwaj R, Deshpande S, Kagal A. Study of prevalence of methicillin and vancomycin resistance in multidrug resistant coagulase negative staphylococci. *Inter J Health Care Bio Med Res*. 2014;2(3):67-72.
- Blanchard AC, Fortin E, Laferrière C, Goyer I, Moussa A, Autmizquine J, et al. Comparative effectiveness of linezolid versus vancomycin as definitive antibiotic therapy for heterogeneously resistant vancomycin-intermediate coagulase-negative staphylococcal central-line-associated bloodstream infections in a neonatal intensive care unit. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(6):1812-7.
- Braun U, Lorenza E, Weimann C, Sturm H, Karimov I, Ettl J, et al. Mechanic and surface properties of central-venous-catheters after removal: A comparison of polyurethane and silicone rubber materials. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2016;64:281-91.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 930, de 10 de maio de 2012. Dispõe sobre as diretrizes e objetivos para a organização da atenção integral e humanizada ao recém-nascido grave ou potencialmente grave e os critérios de classificação e habilitação de leitos de Unidade Neonatal no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Brasília: 2012. Disponível em: [http://www.bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt0930\\_10\\_05\\_2012.html](http://www.bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt0930_10_05_2012.html).
- Brasil. Ministério da Saúde. Resolução 466 de doze de dezembro de 2012. Dispõe as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. 2012. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios Diagnósticos de Infecção Associada à Assistência à Saúde – *Neonatologia*. Brasília: Anvisa, 2017a.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios diagnósticos de infecções relacionadas à assistência à saúde. Brasília: Anvisa, 2017b.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medidas de prevenção de infecção relacionada à assistência à saúde. Brasília: Anvisa, 2017c.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Prevenção de infecções relacionadas à assistência à saúde em neonatologia. Brasília: Anvisa, 2017d.

Brasil. Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. Boletim Informativo SONIH. 2018. Disponível em: [http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/BoletimSonih\\_20172018.pdf](http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/BoletimSonih_20172018.pdf)

Buehler SS, Madison B, Snyder S, Derzon JH, Cornish NE, Saubolle MA, et al. Effectiveness of Practices to Increase Timeliness of Providing Targeted Therapy for Inpatients with Bloodstream Infections: a Laboratory Medicine Best Practices Systematic Review and Meta-analysis. Clin Microbiol Ver. 2016;29(1):59-103

Carmona-Torre F, Yuste JR, Pozo JL. Protocolo de tratamiento de la bacteriemia asociada a catéter vascular central de larga duración. Medicine. 2018;12(50):2972-6.

Caroff DA, Norris AH, Keller S, Vinnard C, Zeitler KE, Lukaszewicz J, et al. Catheter-Salvage in Home Infusion Patients with Central Line-Associated Bloodstream Infection. Am J Infect Control. 2014;42(12):1331-3.

Casner M, Hoesli SJ, Slaughter JC, Hill M, Weitkamp JH. Incidence of Catheter-Related Bloodstream Infections in Neonates Following Removal of Peripherally Inserted Central Venous Catheters. Pediatr Crit Care Med. 2014;15(1):1-7.

Chaftari AM, Hachem R, Raad S, Jiang Y, Natividad E, Chaftari P, et al. Unnecessary Removal of Central Venous Catheters in Cancer Patients with Bloodstream Infections. Infect Control Hosp Epidemiol. 2018;39(2):222-5.

Cheng CW, Liu TP, Yeh CF, Lee MH, Chang SC, Lu JJ. Persistence of a major endemic clone of oxacillin-resistant *Staphylococcus lugdunensis* sequence type 6 at a tertiary medical centre in northern Taiwan. Int J Infect Dis. 2015;36:72-7.

Chesshyre E, Goff Z, Bowen A, Carapetis J. The prevention, diagnosis and management of central venous line infections in children. J Infect, 2015;71: S59-75.

Cho HJ, Cho H. Central line-associated bloodstream infections in neonates. Korean J Pediatr. 2019;62(3):79-84.

Chong J, Caya C, Lévesque S, Quach C. Heteroresistant Vancomycin Intermediate Coagulase Negative Staphylococcus in the NICU: A Systematic Review. PLoS One. 2016;11(10):1-10.

Chopra V, Ratz D, Kuhn L, Lopus T, Chenoweth C, Krein S. PICC-associated Bloodstream Infections: Prevalence, Patterns, and Predictors. Am J Med. 2014;127(4):319-28.

Chopra V, Flanders SA, Saint S, Woller SC, O'Grady NP, Safdar N, et al. The Michigan Appropriateness Guide for Intravenous Catheters (MAGIC): Results From a

Multispecialty Panel Using the RAND/UCLA Appropriateness Method. *Ann Intern Med.* 2015;163(6):1-40.

Ciofu O, Rojo-Molinero E, Macià MD, Oliver A. Antibiotic treatment of biofilm infections. *APMIS.* 2017;125(4):304-19.

Corkum KS, Jones RE, Reuter CH, Kocielek LK, Morgan E, Lautz TB. Central venous catheter salvage in children with *Staphylococcus aureus* central line-associated bloodstream infection. *Pediatr Surg Int.* 2017;33:1201-7.

Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, Filaninno A, De Giorgi E, Schettini F, et al. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. *Pediatr Neonatol.* 2016;57(4):265-73.

Costa P, Paiva ED, Kimura AF, Castro TE. Fatores de risco para infecção de corrente sanguínea associada ao cateter central de inserção periférica em neonatos. *Acta Paul Enferm.* 2016;29(2):161-8.

Curan GRF, Rossetto EG. Medidas para redução de infecção associada a cateter central em recém-nascidos: revisão integrativa. *Texto Contexto – Enferm.* 2017;26(1):1-9.

Dhaneria M, Jain S, Singh P, Mathur A, Lundborg CS, Pathak A. Incidence and Determinants of Health Care Associated Blood Stream Infection at a Neonatal Intensive Care Unit in Ujjain, India: A Prospective Cohort Study. *Diseases.* 2018;6(14):1-10.

Danski MTR, Pontes L, Schwanke AA, Lind J. Infecção da corrente sanguínea relacionada a cateter venoso central para hemodiálise: revisão integrativa. *Rev Baiana Enferm.* 2017;31(1):1-10.

Deleers M, Dodémont M, Van Overmeire B, Hennequin Y, Vermeylen D, Roisin S, et al. High positive predictive value of Gram stain on catheter-drawn blood samples for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection in intensive care neonates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;35(4):691-6.

Deplano A, Vandendriessche S, Nonhoff C, Dodémont M, Roisin S, Denis O. National surveillance of *Staphylococcus epidermidis* recovered from bloodstream infections in Belgian hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(1):1815-9.

Drews FA, Bakdash JZ, Gleed JR. Improving central line maintenance to reduce central line-associated bloodstream infections. *Am J Infect Control.* 2017;45:1224-30.

Dong H, Cao H, Zheng H. Pathogenic bacteria distributions and drug resistance analysis in 96 cases of neonatal sepsis. *Pediatrics.* 2017;17(44):1-6.

Dong Y, Speer CP. The role of *Staphylococcus epidermidis* in neonatal sepsis: Guarding angel or pathogenic devil? *Int J Med Microbiol.* 2014;304(5-6):513-20.

Dubbink-Verheij GH, Bekker V, Pelsma ICM, van Zwet EW, Smits-Wintjens VEJ, Steggerda SJ, et al. Bloodstream Infection Incidence of Different Central Venous Catheters in Neonates: a Descriptive Cohort Study. *Front Pediatr*. 2017;5(142):1-7.

Ehlersson G, Hellmark B, Svartström O, Stenmark B, Söderquist. Phenotypic characterization of coagulase-negative staphylococci isolated from blood cultures in newborn infants, with a special focus on *Staphylococcus capitis*. 2017;106(10):1576-82.

El-Din EMRS, El-Sokkary MMA, Bassiouny MR, Hassan R. Epidemiology of Neonatal Sepsis and Implicated Pathogens: A Study from Egypt. *Biomed Res Int*. 2015;2015:1-11.

Erdei C, McAvoy LL, Gupta M, Pereira S, McGowan EC. Is Zero Central Line-Associated Bloodstream Infection Rate Sustainable? A 5-Year Perspective. *Pediatrics*. 2015;135(6):e1485-93.

Ferreira J, Camargos PAM, Clemente WT, Romanelli RMC. Clinical usefulness of catheter-drawn blood samples and catheter tip cultures for the diagnosis of catheter-related bloodstream infections in neonatology: A systematic review. *Am J Infect Control*. 2018;46(1):81-7.

Furuichi M, Miyairi I. Risk factors for persistent bacteremia in infants with catheter-related bloodstream infection due to coagulase-negative *Staphylococcus* in the neonatal intensive care unit. *J Infect Chemother*. 2016;22(12):785-9.

Garland JS, Kannerberg S, Mayr KA, Porter DM, Vanden Heuvel A, Kurziak J, et al. Risk of morbidity following catheter removal among neonates with catheter associated bloodstream infection. *J Neonatal Perinatal Med*. 2017;10:291-9.

Gavin NC, Button E, Keogh S, McMillan D, Rickaed C. Does Parenteral Nutrition Increase The Risk of Catheter-Related Bloodstream Infection? A Systematic Literature Review. *J Parenter Enteral Nutr*. 2017;41(6):918-28.

Gomes PM, Foss MC, Foss-Freitas MC. Controle da hiperglicemia intra-hospitalar em pacientes críticos e não-críticos. *RMRP*. 2014;47(2):194-200.

Greenberg RG, Cochran KM, Smith PB, Edson BS, Schulman J, Lee HC, et al. Effect of Catheter Dwell Time on Risk of Central Line-Associated Bloodstream Infection in Infants. *Pediatrics*. 2015;136(6):1080-6.

Gupta V, Jain G, Gupta R, Mallick AK, Narula G. Use of central venous access devices and its complications in neonates. *Indian J Child Health*. 2018;5(7):469-72.

Hammoud MS, Al-Taïar A, Al-Abdi SY, Bozaid H, Khan A, AlMuhairi LM, et al. Late-onset neonatal sepsis in Arab states in the Gulf region: two-year prospective study. *Int J Infect Dis*. 2017;55:125-30.

Hitzenbichler F, Simon M, Salzberger B, Hanses F. Clinical significance of coagulase-negative staphylococci other than *S. epidermidis* blood stream isolates at a tertiary care hospital. *Infection*. 2017;45(2):179-86.

Hoiby N, Bjarnsholt T, Moser C, Bassi GL, Coenye T, Donelli G, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:1-25.

Hooven TA, Polin RA. Healthcare-associated infections in the hospitalized neonate: a review. *Early Hum Dev*. 2014;90(1):S4-6.

Hsu JF, Chu SM, Lee CW, Yang PH, Lien R, Chiang MC. Incidence, Clinical Characteristics and Attributable Mortality of Persistent Bloodstream Infection in the Neonatal Intensive Care Unit. *PLoS One*. 2015;10(4):1-11.

Hu Y, Guidry CA, Kane BJ, McGahren ED, Rodgers BM, Sawyer RG, et al. Comparative effectiveness of catheter salvage strategies for pediatric catheter-related bloodstream infections. *J Pediatr Surg*. 2016;51(2):296-301.

Hussain ASS, Ali SR, Ariff S, Arbab S, Demas S, Zeb J, et al. A protocol for quality improvement programe to reduce central line-associated bloodstream infections in NICU of low and middle income country. *BMJ Paediatrics Open*. 2017;1(e000008):1-5.

Infusion Nurses Society. Infusion Therapy Standards of Practice. *Journal of Infusion Nursing*. 2016;39(1S):1-168.

Karagiannidou S, Zaoutis T, Maniadas N, Papaevangelou V, Kourlaba G. Attributable length of stay and cost for pediatric and neonatal central line-associated bloodstream infections in Greece. *J Infect Public Health*. 2019;12(3):1-8.

Karakullukçu A, Kuskucu MA, Ergin S, Aygün G, Midilli K, Küçükbasımacı Ö. Determination of clinical significance of coagulase-negative staphylococci in blood cultures. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2017;87(3):291-4.

Kumar A, Sharma RM, Jaideep CN, Hazra N. Diagnosis of central venous catheter-related bloodstream infection without catheter removal: A prospective observational study. *Med J Armed Forces India*. 2014;70(1):17-21.

Lawn JE, Blencowe H, Oza S, You D, Lee AC, Waiswa P, et al. Every newborn 2: progress, priorities, and potential beyond survival. *Lancet*. 2014;384(9938):189-205.

Leela KV, Babu RN, Sugunya, Prasad VM, Deepa RR. Study of Bacterial Profile in Neonatal Sepsis and their Antibiotic Sensitivity Pattern in a Tertiary Care Hospital. *Int J Curr Microbiol App Sci*. 2016;5(6):511-21.

Legeay C, Bourigault C, Lepelletier D, Zahar JR. Prevention of healthcare-associated infections in neonates: room for improvement. *J Hosp Infect*. 2015; 89(4):319-23.



Litz CN, Tropf JG, Danielson PD, Chandler NM. The idle central venous catheter in the NICU: When should it be removed? *J Pediatr Surg*. 2018;53:1414-6.

Lorente L, Martín MM, Vidal P, Rebollo S, Ostabal MI, Solé-Violán J. Should central venous catheter be systematically removed in patients with suspected catheter related infection? *Crit Care*. 2014;18(564):1-8.

Machado CD, Antunes, FS, Souza PA. Incidência de infecções primárias na corrente sanguínea em uma UTI neonatal. *Arq. Catarin Med*, 2017;46(2):88-96.

Mack MR, Wesorick DH, Seagull FJ. Inpatient Diagnosis and Treatment of Central Vascular Catheter (CVC) Infections. *Michigan Medicine Management of Central Vascular Catheter Infections*. 2016. 17 p.

Manzo BF, Corrêa AR, Vilaça CP, Mota LR, Oliveira J, Simão DAS, et al. *Bundle de cateter central: comportamento de profissionais da saúde em neonatologia*. *Rev Enferm UFPE on line [Internet]*. 2018;12(1) [cited 2019 May 13]. Available from: [http://file:///C:/Users/User/Downloads/23236-78301-1-PB%20\(2\).pdf](http://file:///C:/Users/User/Downloads/23236-78301-1-PB%20(2).pdf)

McMullan RL, Gordon A. Antibiotics at the time of removal of central venous catheter to reduce morbidity and mortality in newborns infants (Protocol). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;5(CD012181):1-10.

Medeiros FVA, Alves VH, Valette COS, Paiva ED, Rodrigues DP. A correlação entre procedimentos assistenciais invasivos e a ocorrência de sepse neonatal. *Acta Paul Enferm*. 2016;29(5):573-8.

Meerah S, Jagatheeswary PAT. A study on detection of glycopeptide resistance among clinical isolates of coagulase negative staphylococcus (CoNS) species in a tertiary care centre. *J. Evolution Med. Dent. Sci*. 2018;7(7):829-33.

Mir F, Rashid A, Farooq M, Irfan M, Ijaz A. Antibiotic sensitivity patterns of staphylococcal skin infections. *JPAD*. 2015;25(1):12-7.

Mobley R, Bizzarro MJ. Central line-associated bloodstream infections in the NICU: Successes and controversies in the quest for zero. *Semin Perinatol*. 2017;41(3):166-74.

Nercelles P, Vernal S, Brenner P, Rivero P. Riesgo de bacteriemia asociada a dispositivos intravasculares estratificados por peso de nacimiento em recién nacidos de un hospital público de alta complejidad: seguimiento de siete años. *Rev Chil Infectol*. 2015;32(3):278-82.

Obiero CW, Seale AC, Jones K, Ngari M, Bendon CL, Morpeth S, et al. Should first-line empiric treatment strategies cover coagulase-negative staphylococcal infections in severely malnourished or HIV-infected children in Kenya? *PLoS One*. 2017;12(8):1-15.



Oliveira CF, Cavanagh JP, Fredheim EGA, Reiter KC, Rieger A, Klingenberg C, et al. Coagulase-negative staphylococci in Southern Brazil: looking toward its high diversity. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016;49(3):292-9.

Okasaki R, Carvalho WB, Ceccon MEJR. Recém-nascidos com sepse por *Estafilococos aureus* e coagulasa-negativo tratados com vancomicina, após aumento do nível sérico no vale. *J Hum Growth Dev*. 2018;28(1):9-17.

Ozkan H, Cetinkaya M, Koksall N, Celebi S, Hacimustafaoglu M. Culture-proven neonatal sepsis in preterm infants in a neonatal intensive care unit over a 7 year period: Coagulase-negative *Staphylococcus* as the predominant pathogen. *Pediatr Int*. 2014;56(1):60-6.

Pacifici GM. Clinical Pharmacology of Teicoplanin in Neonates: Effects and Pharmacokinetics. *Int J Pediatr*. 2016;4(10):3669-84.

Padula MA, Dewan ML, Shah SS, Padula AM, Srinivasan L, McGowan KL, et al. Risk Factors Associated With Laboratory-confirmed Bloodstream Infections in a Tertiary Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(10):1027-32.

Pammi M, Zhong D, Johnson Y, Revell P, Versalovic J. Polymicrobial bloodstream infections in the neonatal intensive care unit are associated with increased mortality: a case-control study. *BMC Infect Dis*. 2014;14(390):1-8.

Pedreira MLG. Obstrução de cateteres centrais de inserção periférica em neonatos: a prevenção é a melhor intervenção. *Rev Paul Pediatr*. 2015;33(3):255-7.

Ramasethu J. Prevention and treatment of neonatal nosocomial infections. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 2017;3(5):1-11.

Ramya A, Sangeetha S, Lakshminarayana SA, Prakash R. Blood Stream Infection in Pediatric Patients of a Tertiary Care Hospital: A Bacteriological and Antimicrobial Profile. *Int J Curr Microbiol App Sci*. 2017;6(3):1444-9.

Rangel UV, Junior SCSG, Costa AMAM, Moreira MEL. Variáveis associadas à infecção por cateteres centrais de inserção periférica em recém-nascidos de alto risco. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2014;22(5):842-7.

Resende DS, Peppe ALG, Reis H, Abdallah VOS, Ribas RM, Filho PPG. Late onset sepsis in newborn babies: epidemiology and effect of a bundle to prevent central line associated bloodstream infections in the neonatal intensive care unit. *Braz J Infect Dis*. 2015;19(1):52-7.

Reynolds GE, Tierney SB, Klein JM. Antibiotics Before Removal of Percutaneously Inserted Central Venous Catheters Reduces Clinical Sepsis in Premature Infants. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2015;20(3):203-9.

Robinson JL, Casey LM, Huynh HQ, Spady DW. Prospective Cohort Study of the Outcome and Risk Factors for Intravascular Catheter-Related Bloodstream Infections in Children With Intestinal Failure. *J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38(5):625-30.

Romanelli RM, Anchieta LM, Carvalho EA, Glória e Silva LF, Nunes RV, Mourão PH, et al. Risk factors for laboratory-confirmed bloodstream infection in neonates undergoing surgical procedures. *Braz J Infect Dis*. 2014;18(4):400-5.

Romanelli RMC, Anchieta LM, Bueno e Silva AC, Jesus LA, Rosado V, Clemente WT. Terapia antimicrobiana para sepse tardia na unidade neonatal com alta prevalência de *Staphylococcus* coagulase negativo. *J Pediatr*. 2016;92(5):472-8.

Rosado V, Camargos PAM, Anchieta LM, Bouzada MCF, Oliveira GM, Clemente WT, et al. Fatores de risco para infecção associada a cateteres venosos centrais em população neonatal – revisão sistemática. *J Pediatr (Rio J)*. 2018;94(1):3-14.

Sabzehei MK, Afjeh SA, Shakiba M, Alizadeh P, Shamshiri AR, Esmaili F. Hyperglycemia in VLBW Infants; Incidence, Risk Factors, and Outcome. *Arch Iran Med*. 2014;17(6):429-34.

Sanderson E, Yeo KT, Wang AY, Callander I, Bajuk B, Bolisetty S, et al. Dwell time and risk of central-line-associated bloodstream infection in neonates. *J Hosp Infect*. 2017;97(3):267-74.

Shahani L, Noggle C, Khardori N. Changing microbiology of indwelling venous catheter related infection. *Clin Res Trials*. 2018;3(4):1-4.

Sharma R, Francois D, Hammerschlag MR. New Antimicrobial Agents for the Treatment of Staphylococcal Infections in Children. *Pediatr Clin North Am*. 2017;64(6):1369-87.

Silva SMR, Motta GCP, Nunes CR, Schardosim JM, Cunha MLC. Sepse neonatal tardia em recém-nascidos pré-termo com peso ao nascer inferior a 1.500 g. *Rev Gaúcha Enferm*. 2015;36(4):84-9.

Silva TS, Andrade AS, Souza CMS, Rodrigues CM. Infecções relacionadas a dispositivos venosos profundos. *Coorte*. 2016;(6):38-50.

Silva ACSS, Santos EI, Penha RS, Dutra LB, Barreiros RN, Ribeiro IV. Evidências científicas brasileiras acerca da infecção primária da corrente sanguínea em pediatria. *Rev Enferm Atual*. 2017;82:62-70.

Silva PLN, Aguiar ALC, Gonçalves RPF. Relação de custo-benefício na prevenção e no controle das infecções relacionadas à assistência à saúde em uma unidade de terapia intensiva neonatal. *J Health Biol Sci*. 2017;5(2):142-9.

Sociedade Brasileira de Pediatria. Prevenção da prematuridade – uma intervenção da gestão e da assistência. Departamento Científico de Neonatologia. 2017.

Sossolote TR, Colombo IS, Catelan MW, Colombo TE. Perfil clínico, epidemiológico e laboratorial das infecções de corrente sanguínea em neonatos. *Arq Ciênc Saúde*. 2017;24(2):38-43.

Taylor JE, Tan K, Lai NM, McDonald SJ. Antibiotic lock for the prevention of catheter-related infection in neonates. *Cochrane Database Sys Rev*. 2015;6(CD010336):1-48.

Tomar S, Lodha R, Das B, Sood S, Kapil A. Central line-associated bloodstream infections (CLABSI): Microbiology and antimicrobial resistance pattern of isolates from the Pediatric ICU of a tertiary care Indian hospital. *Clin Epidemiol Glob Health*. 2015;3(1):S16-19.

Valencia-Rey P, Weinberg J, Miller NS, Barlam TF. Coagulase-negative staphylococcal bloodstream infections: Does vancomycin remain appropriate empiric therapy? *J Infect*. 2015;71(1):53-60.

van den Brand M, van den Dungen FAM, Bos MP, van Weissenbruch MM, van Furth AM, de Lange A, et al. Evaluation of a real-time PCR assay for detection and quantification of bacterial DNA directly in blood of preterm neonates with suspected late-onset sepsis. *Crit Care*. 2018;22(1):1-10.

Vasudevan C, Oddie SJ.; McGuire W. Early removal versus expectant management of central venous catheters in neonates with bloodstream infection (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:1-12.

Verma P, Berwal PK, Nagaraj N, Swami S, Jivaji P, Narayan S. Neonatal sepsis: epidemiology, clinical spectrum, recent antimicrobial agents and their antibiotic susceptibility pattern. *Int J Contemp Pediatr*. 2015;2(3):176-80.

Verstraete E, Blot K, Mahieu L, Vogelaers D, Blot S. Prediction Models for Neonatal Health Care-Associated Sepsis: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;135(4):1002-14.

Wildgruber M, Lueg C, Borgmeyer S, Karimov I, Braun U, Kiechle M, et al. Polyurethane versus silicone catheters for central venous port devices implanted at the forearm. *Eur J Cancer*. 2016;59:113-24.

Wu H, Moser C, Wang H, Hoiby N, Song Z. Strategies for combating bacterial biofilm infections. *Int J Oral Sci*. 2015;7(1):1-7.

Yu X, Yue S, Wang M, Cao C, Liao Z, Ding Y, et al. Risk Factors Related to Peripherally Inserted Central Venous Catheter Nonselective Removal in Neonates. *Biomed Res Int*. 2018:1-6.

Yusef D, Shalakhti T, Awad S, Algharaibeh H, Khasawneh W. Clinical characteristics and epidemiology of sepsis in the neonatal intensive care unit in the era of multi-drug resistant organisms: A retrospective review. *Pediatr Neonatol*. 2018;59(1):35-41.

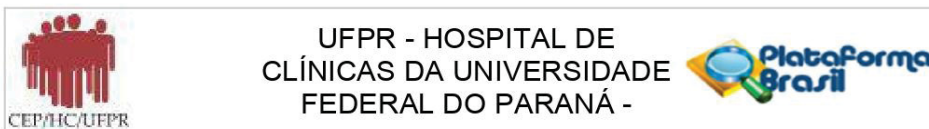
Worth LJ, Daley AJ, Spelman T, Bull AL, Brett JA, Richards MJ. Central and peripheral line-associated bloodstream infections in Australian neonatal and paediatric intensive care units: findings from a comprehensive Victorian surveillance network, 2008-2016. *J Hosp Infect*. 2018;99(1):55-61.

Zea-Vera A, Ochoa TJ. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. *J Trop Pediatr*. 2015;61:1-13.

## APÊNDICE 1 – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS			
<b>Prontuário:</b>	<b>Diagnósticos médicos:</b> <input type="checkbox"/> Prematuridade <input type="checkbox"/> Broncodisplasia <input type="checkbox"/> Gastrosquise <input type="checkbox"/> Persistência do canal arterial <input type="checkbox"/> Enterocolite necrotizante OUTROS: _____		
<b>História Materna:</b> <input type="checkbox"/> Parto vaginal <input type="checkbox"/> Parto cesárea	Infecção <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Causas trabalho de parto <input type="checkbox"/> Infecção <input type="checkbox"/> Rotura de membranas OUTRAS: _____	
RECÉM-NASCIDO/LACTENTE			
Peso ao nascer: _____ g	<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M	Idade gestacional: _____ semanas	
<b>Uso dispositivos invasivos:</b> <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			
Tempo de internação: _____ dias	<b>Uso de nutrição parenteral total:</b> <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		
Tempo de jejum: _____ dias	<b>Uso de ATB prévia ao diagnóstico de ICSRC:</b> <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		
<b>Procedimentos invasivos prévios ao diagnóstico de ICSRC:</b> <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO			
DADOS DO CATETER			
<input type="checkbox"/> Flebotomia	<input type="checkbox"/> Monolúmen	<input type="checkbox"/> Duplo lúmen	Calibre: _____ Fr
<input type="checkbox"/> CCIP	<input type="checkbox"/> Monolúmen	<input type="checkbox"/> Duplo lúmen	Calibre: _____ Fr
Tempo de uso do cateter: _____ dias	<b>Local inserção:</b> <input type="checkbox"/> Cabeça <input type="checkbox"/> Jugular <input type="checkbox"/> MMSS <input type="checkbox"/> MMII <input type="checkbox"/> Inguinal		
<b>Sinais de infecção:</b> <input type="checkbox"/> Distermia <input type="checkbox"/> Insaturações <input type="checkbox"/> Intolerância alimentar <input type="checkbox"/> Apnéia <input type="checkbox"/> Suporte ventilatório <input type="checkbox"/> Alteração glicemia capilar <input type="checkbox"/> Instabilidade hemodinâmica <input type="checkbox"/> Bradicardia			
<b>Exames complementares:</b>	HEMOGRAMA INFECCIOSO <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não PCR <input type="checkbox"/> Positiva <input type="checkbox"/> Negativa		
<b>Hemocultura central:</b> <input type="checkbox"/> Positiva <input type="checkbox"/> Negativa	<b>Hemocultura periférica:</b> <input type="checkbox"/> Positiva <input type="checkbox"/> Negativa		
<b>Retirada do dispositivo por ICSRC:</b> <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<b>Se não houve retirada, qual ATB usou no CVC:</b> 1º esquema: _____ 2º esquema: _____ 3º esquema: _____ 4º esquema: _____		
<b>Desfecho: Salvamento do CVC?</b> <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<b>Óbito:</b> <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Óbito relacionado à ICSRC: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		

## ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



### COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Salvamento de cateteres venosos centrais em recém-nascidos com infecção confirmada.

**Pesquisador:** Regina Paula Guimaraes Vieira Cavalcante da Silva

**Versão:** 5

**CAAE:** 61131416.1.0000.0096

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

#### DADOS DO COMPROVANTE

**Número do Comprovante:**

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

Informamos que o projeto Salvamento de cateteres venosos centrais em recém-nascidos com infecção confirmada, que tem como pesquisador responsável Regina Paula Guimaraes Vieira Cavalcante da Silva, foi recebido para análise ética no CEP UFPR - Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná - HCUFPR em 09/04/2018 às 08:45.

**Endereço:** Rua Gal. Carneiro, 181  
**Bairro:** Alto da Glória **CEP:** 80.060-900  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br